FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N° 22

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC DES ADENOMES LANGERHANSIENS

A propos de six observations personnelles

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 11 avril 1975

pour obtenir le grade de Docteur ~~de l'Université de DIJON~~

~~Mention~~ en MEDECINE

par

DEMETZ Anne

née le 14 décembre 1948

à DIJON

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N*

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC DES ADENOMES LANGERHANSIENS

A propos de six observations personnelles

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 11 avril 1975

pour obtenir le grade de Docteur ~~de l'Université de DIJON~~

~~Mention~~ en MEDECINE

par

DEMETZ Anne

née le 14 décembre 1948

à DIJON

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen

M. A. MARIN : Assesseur

M. R. PUTELAT : Assesseur

M. J.P.DIDIER : Assesseur

M. J. GUERRIN : Assesseur

M.J. GUYOT : Professeur honoraire

M.F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire

Biochimie : P. PADIEU

Cardiologie : J.B. BOUHEY

Clinique chirurgicale : H.VIARD.

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M.ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLIARD

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie Générale : P.AUPECLE

Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Professeur associé

Anatomie pathologique : R. GARNEAU

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Membres : Monsieur le Professeur P.AUPECLE

Monsieur le Professeur C.FERRY

Monsieur le Professeur P.PADIEU

A MES PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous avons eu le privilège de bénéficier auprès de lui d'un enseignement de qualité.

Les mois passés dans son service nous ont permis d'apprécier sa bienveillance et sa profonde valeur humaine.

Sa grande intégrité lui vaut notre estime et notre respect. Qu'il trouve ici le témoignage de notre entière reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur P. AUPECLE

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et faire partie de notre Jury.

Qu'il soit remercié pour sa bienveillance à notre égard.

Monsieur le Professeur C. FERRY

Nous avons eu l'honneur d'apprécier la finesse de son enseignement sémiologique au cours du semestre passé dans son service.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur P. PADIEU

Il a bien voulu faire partie de notre Jury de thèse.

Nous l'assurons de toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Monsieur le Professeur C. FERRY

Monsieur le Professeur P. AUPECLE

Monsieur le Professeur P. PADIEU

Monsieur le Professeur P. CORTET

Monsieur le Docteur CHESSEBEUF

I N T R O D U C T I O N

Rares mais non exceptionnelles, les tumeurs pancréatiques insulino-secretantes ont soulevé au cours des quinze dernières années un intérêt croissant et suscité de nombreuses publications. Le nombre de cas rapportés en I97I atteignait I400 avec 90 % de tumeurs bégnignes et I0 % de tumeurs malignes. L'âge des malades se situe le plus souvent entre 30 et 60 ans, et la répartition entre les deux sexes est assez homogène.

Un certain nombre d'investigations paracliniques modernes ont été proposées avec l'espoir d'acquérir la certitude de l'existence d'une tumeur langerhansienne insulino-secretante avant d'entreprendre un traitement curatif.

Ce travail basé sur l'analyse de six observations d'adénomes langerhansiens tente d'apprécier la valeur respective des critères cliniques, biologiques et radiologiques susceptibles de contribuer au diagnostic de ce type d'affection.

P L A N

Dans un PREMIER CHAPITRE sont relatées les observations de six malades porteurs d'adénomes langerhansiens.

Dans le DEUXIEME CHAPITRE, à partir des constatations cliniques signalées chez nos six malades, nous ferons une revue des manifestations de l'hypoglycémie organique : accidents neuro-psychiatriques accompagnés de petits signes mineurs et survenant dans des circonstances particulières.

Le TROISIEME CHAPITRE sera consacré aux investigations para cliniques.

- d'une part la biologie et ses deux orientations : confirmer l'hypoglycémie organique suspectée sur la clinique et objectiver un hyperinsulinisme.

- d'autre part l'exploration radiologique.

Le QUATRIEME CHAPITRE nous donnera l'occasion d'envisager les attitudes thérapeutiques :

- la sanction chirurgicale
- le traitement médical

Le CINQUIEME CHAPITRE est consacré aux aspects anatomopathologiques. Nous insisterons sur la fragilité des critères habituels de malignité et exposerons quelques notions sur l'activité secrétoire de ces tumeurs.

OBSERVATIONS

O B S E R V A T I O N N° I

Résumé :

Troubles dépressifs remontant à I948. Hyperthyroïdie fruste traitée de I960 à I962. A 39 ans, en I962, accès de type hystérique et crises comitiales à jeun.
Glycémie 0,42 g/l au cours d'une crise convulsive le lendemain de l'hospitalisation. Jeûne mal toléré. Test au Tolbutamide I.V. positif.
Intervention (26.8.I963) : tumeur céphalopancréatique de la dimension d'une cerise : nésidioblastome avec quelques anomalies architecturales et cellulaires. Dans les suites opératoires, nouvelle poussée d'hyperthyroïdie.
Thyroïdectomie sub-totale (I9.I2.I963) : goître secondairement toxique.Mai I966 : excellent état général, guérison clinique, normalisation de la biologie.

H I S T O I R E C L I N I Q U E

Mademoiselle Madeleine B..., 40 ans, n'a pas d'antécédent héréditaire notable.

Elle insiste sur le fait qu'elle a eu un équilibre nerveux parfaitement satisfaisant jusqu'en I948, date à laquelle a commencé un syndrome dépressif intermittent déclenché par des soucis familiaux et des déboires sentimentaux.

En octobre I960, sa tendance dépressive s'accentue avec la survenue d'idées noires, de crises de larmes ; puis au cours de l'année I961 - I962, elle est traitée pour une hyperthyroïdie fruste.

Lorsqu'elle est examinée pour la première fois par le Professeur PUTELAT en septembre I96I, il n'existe pas de signe évident d'hyperthyroïdie, l'iodémie est à 7,I mcg/I00 ml, et la réduction progressive des antithyroïdiens est conseillée.

Les mois suivants son état ne s'améliore pas, et lorsqu'elle est revue en janvier I963, on note une nette augmentation de volume de son goître avec un souffle systolodiastolique perçu au pôle supérieur gauche. Mais à cette époque, elle se présente avant tout comme une hystérique faisant état depuis l'été précédent d'accès nerveux au cours desquels

elle brise les objets qui sont à sa portée, se roule par terre, puis tout rentre dans l'ordre après une crise de larmes.
Elle affirme qu'elle ne perd pas connaissance, mais qu'après le paroxysme, elle ne se souvient pas de ce qu'elle a fait. L'hospitalisation est alors conseillée mais, pour des raisons sociales, différée de quelques mois.

Elle est admise dans le service de Médecine III de l'Hôpital Général le 4 juin I963. Au cours de l'après-midi, elle est contrariée et elle ne prend pas son repas du soir. Le lendemain matin, alors qu'elle est laissée à jeun pour les examens de routine, elle présente une crise d'épilepsie généralisée : perte de connaissance, phase tonique puis clonique, morsure de la langue, pas de modification des réflexes, sudation abondante. Tout rentre dans l'ordre avant que parvienne le résultat de la glycémie qui est à 0,42 g/l.

Au cours des jours suivants, l'interrogatoire de la malade permet de confirmer l'existence de deux types d'accès :

- d'une part, des crises d'hystérie qui se sont répétées une quinzaine de fois, toujours le matin avant le petit déjeuner.

- d'autre part, des crises convulsives généralisées dont le nombre ne peut être précisé et qui surviennent soit pendant le sommeil au petit matin, soit le matin, peu après le lever, chaque fois d'ailleurs que le réveil a été particulièrement laborieux, et que sa mère est obligée de lui parler fort, de la secouer pour la tirer de son sommeil ; elle est alors confuse, couverte de sueurs et peu après, la crise d'épilepsie survient. Entre les crises, elle conserve des troubles psychiques notés depuis I948 : bouffées dépressives et épisodes de névrose d'angoisse, qui sont en relation étroite avec une personnalité névrotique indiscutable, de type hystérophobique. (Dr Oudot).

Les données cliniques sont les suivantes : le poids est à 50,5 Kg, la T.A à 12/8, le pouls à 90. On note un petit hippocratisme digital, il n'y a pas de myxoedème prétibial, le goître est inchangé par rapport au précédent examen et la palpation abdominale est négative.

Les investigations sont alors orientées vers la mise en évidence d'une hypoglycémie organique.

E X P L O R A T I O N B I O L O G I Q U E

- glycémie à jeun Juin - Juillet 1963

Elle oscille entre 0,38 et 0,60 g/l au cours de 21 dosages (au technicon).

- cycle glycémique Juin 1963

horaire	8h	12h	19h
glyc. g/l	0,50	0,52	0,60

- épreuve du jeûne Juin 1963

Commencée à 18 h, l'épreuve est stoppée le lendemain à midi. Elle entraine une crispation des machoires et des céphalées, mais il n'y a pas de sudation ni de crise convulsive.

Temps	14° heure	18° heure
glyc. g/l	0,48	0,38

- Hyperglycémie provoquée orale Juin 1963

Temps	0	30'	1h	1h30	2h	2h30
glyc.g/l	0,50	1,10	1,38	1,30	1,05	0,64

- Epreuve au Tolbutamide I.V : Juin I963

Temps	0	I5'	45'	IhI5	2hI5	2h45	3hI5	4hI5
glyc.g/l	0,44	0,38	0,34	0,34	0,32	0,32	0,34	0,53

L'épreuve effectuée à jeun est difficilement interprétable du fait du chiffre bas de la glycémie de départ ; cependant il faut en tenir compte en raison de la durée prolongée de l'hypoglycémie induite et de la survenue tardive d'un malaise avec céphalées, vue brouillée, et sudation.

Une deuxième épreuve au Tolbutamide I.V est faite trois heures après le repas.

Prélévements	avant inj.	Aprés injection					
glyc. g/l	0,95	0,80	0,46	0,61	0,58	0,57	0,56

La glycémie chute à 0,46 g/l soit 48 % du taux de départ. L'interprétation est délicate puisque la chute de la glycémie se situe entre l'hyperinsulinisme fonctionnel et organique, mais l'absence de remontée parait être en faveur d'une étiologie organique.

- l'électroencéphalogramme montre une irrégularité du rythme augmentée par l'hyperpnée, sans signe en foyer. Les anomalies s'aggravent après l'injection de 5 U d'insuline, et sont corrigées par l'administration intraveineuse de sérum glucosé.

- L'exploration corticossurrénalienne est normale, de même que le bilan phosphocalcique.

- Exploration thyroïdienne :

iodémie : 6,I5 microgrammes pour I00 cc.
cholesterol : 2,32 gr/l

- La radiographie de la selle turcique est normale.
- Le fond de l'oeil est normal.

L'indication opératoire est posée en raison :

- de la crise convulsive survenue à jeun le lendemain de l'admission, et au cours de la quelle la glycémie a été trouvée à 0,42g/l,
- de la constatation de glycémies à jeun basses, entre 0,38 et 0,60 g/l.
- de la mauvaise tolérance de l'épreuve du jeûne,
- de l'absence de remontée de la glycémie à la fin du test au Tolbutamide.

I N T E R V E N T I O N Le 26 Août I963 Professeur FERRY

Compte-rendu opératoire :

" Laparotomie transversale sus-ombilicale sectionnant les deux droits à un doigt au-dessus de l'ombilic. Le foie et les voies biliaires, l'estomac paraissent normaux. L'exploration du corps et de la queue du pancréas à travers le petit épiploon effondré les montre parfaitement souples, de consistance et de coloration normales ; par contre, dans

la tête, on palpe d'emblée un nodule des dimensions d'une petite cerise, arrondi, très dûr, qui siège en plein parenchyme juste sous le genu superius. On décolle l'angle et on effectue un trés large décollement duodénopancréatique qui libère complétement la face postérieure du pédicule hépatique et celle du duodéno-pancréas jusqu'au niveau de l'isthme à gauche de la ligne médiane. Tête et isthme sont d'ailleurs souples. Le nodule se palpe aussi bien sur la face postérieure que sur la face antérieure. Il semble très proche du bas cholédoque et en conséquence, on découvre le cholédoque sus duodénal et on le cathétérise vers le bas. On constate en effet que la tumeur est à quelques millimètres du canal biliaire ; par la face postérieure on incise alors le parenchyme pancréatique sur la saillie du nodule. Celui-ci est de teinte violacée et limité par une capsule très bien individualisée. On le dissèque progressivement en liant au fur et à mesure les tractus qui le relient au tissu pancréatique en contrôlant la voie biliaire.
Une fois l'énucléation réalisée, la logette pancréatique est parfaitement exsangue, elle n'est limitée en avant que par un ou deux millimètres de parenchyme. On est resté à quelques millimètres du cholédoque et le canal de Wirsung n'a pas été vu. Un drain de Kher est mis dans la cholédocotomie. Fermeture de la paroi en quatre plans, laissant une lame en regard du décollement sortant par une contre-incision du flanc.
Une biopsie est pratiquée dans le pancréas sain, non loin de la tumeur."

Examen anatomo pathologique : n°E 1278 Professeur CABANNE.

"La tumeur pèse 6 gr. Sa taille est celle d'un oeuf de bouvreuil. Elle parait bien encapsulée avec une teinte violine. A la coupe, ses tranches de section sont bigarrées, tantôt rougeâtres, tantôt roseâtres, avec un fin réseau violacé. L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un nésidioblastome caractéristique construit partout sur un mode endocrinien, en cordons cellulaires intriqués à un abondant réseau de capillaires sanguins collabés ou dilatés.

Dans son ensemble la tumeur se montre grossièrement encapsulée, démunie de mitoses et quiescente ; elle semble donc bénigne. Cependant cette capsule est irrégulière, épaisse ou mince et pénétrée de façon importante en plusieurs points par des noyaux néoplasiques. De plus les travées endocriniennes sont de tailles très variables, tantôt étroites, tantôt très larges. Enfin un certain degré de désorganisation structurale, d'anisocytose et d'anisocaryose se remarque. Il semble que la notion de bégninité puisse être retenue et que les anomalies architecturales ou cellulaires rencontrées soient plus en rapport avec des phénomènes irritatifs communs qu'avec une activité prolifératrice de la tumeur...

" Les colorations spéciales effectuées... ne font que confirmer le diagnostic de nésidioblastome et la nature β des cellules néoplasiques".

" Le pancréas au contact de la tumeur est normal au point de vue endocrinien. Un seul fait mérite d'être noté : l'absence presque totale d'îlots de Langerhans dans les lobules alors qu'il s'en trouvait dans la capsule même de la tumeur".

Les suites opératoires immédiates sont simples ; les jours suivants, la glycémie se stabilise à I,50 g/l.

E V O L U T I O N P O S T-O P E R A T O I R E

L'état de la malade n'est pas nettement amélioré : il persiste une asthénie importante, des céphalées, des fringales survenant entre une demi-heure et deux heures après les repas, mais elle n'a pas de grandes crises hypoglycémiques.

-<u>glycémie à jeun</u> : Septembre I963

Les dosages montrent des chiffres oscillant entre 0,74 et I,37 g/l.

- Hyperglycémie provoquée orale : septembre I963.

Prélèvements	Avant absorption	Après absorption de 50 g glucose						
Glycémie g/l	0,82	I,68	I,34	I,28	I,20	I,I7	I,20	0,96

L'épreuve n'est pas tout à fait normale.

- Epreuve au Glucagon : septembre I963

I° épreuve :

Temps	0	5'	I0'	I5'	30'	45'	Ih	2h	2h30
glyc. g/l	0,62	0,72	0,82	0,80	0,92	0,70	0,50	0,51	0,51

2° épreuve :

Temps	0	5'	I0'	I5'	30'	45'	Ih	2h
glyc. g/l	0,68	0,70	0,96	I,08	0,60	0,60	0,62	0,66

Les réponses sont nettement anormales avec une flèche hyperglycémiante à la 30 ème et à la I0 ème minute, suivie d'une hypoglycémie persistant après deux heures.

- Epreuve au Tolbutamide I.V : Septembre I963

Temps	0	I5'	45'	Ih45	2hI5	2h45	3hI5
glyc g/l	I,0I	0,52	0,54	0,75	0,80	0,82	0,80

Deux-mois après l'énucléation de son adénome langerhansien, la malade a maigri de 7 Kg, son pouls est en permanence entre I00 et I20, les troubles névrotiques persistent ; l'attention se porte alors à nouveau, sur le corps thyroïde : l'hyperplasie thyroïdienne est diffuse au sein de laquelle on note deux nodules isthmiques et un nodule à droite ; un très léger souffle carotidien est perçu. On note une petite asynergie oculopalpébrale intermittente.

Les données des examens complémentaires sont les suivantes :

- cholesterol : I,90 g °/oo,
- fixation thyroïdienne à l'iode 131 élevée,
- test de Werner négatif,
- Localisation multiadénomateuse sur la cartographie thyroïdienne.

Aprés trois semaines de traitement par le Thyroïdan, la malade est opérée le I9 décembre I963 :
Thyroïdectomie totale à droite, subtotale à gauche (Professeur FERRY). L'examen anatomo pathologique montre des altérations complexes de dysthyroïdie avec zone d'involution iodée et zone de désintégration hémorragique (Professeur CABANNE - examen N° 20I4).

Les suites de cette deuxième intervention ont été remarquablement simples.

La malade est revue en juillet I965, puis en mai I966. Sa tendance dépressive ancienne a disparu. Elle n'a aucun malaise hypoglycémique, aucune manifestation de dysthyroïdie.

La dernière exploration de son métabolisme hydrocarboné montre des résultats tout à fait normaux.

- glycémies à jeun : Mai I966

Elles oscillent entre 0,82 et I,28 g/l au cours de I6 dosages.

- Hyperglycémie provoquée orale : Mai I966

Temps	0	30'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h	3h30
glyc.g/l	0,96	I,54	I,36	I,46	I,56	I,24	0,86	0,86

- Test au Tolbutamide I.V: Mai I966

Temps	0	I0'	20'	30'	40'	50'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h	4h
glyc.g/l	I,02	I,04	0,76	0,58	0,50	0,80	0,98	0,86	0,80	0,90	0,97	I,0I

- Test au glucagon : Mai I966

temps	0	5'	I0'	I5'	30'	45'	Ih	2h	2h30
glyc. g/l	0,96	I,08	I,I8	I,I9	I,41	I,26	I,20	0,96	0,68

O B S E R V A T I O N N° II

Résumé :

Découverte fortuite d'une tumeur pancréatique pseudokystique lors d'une intervention exploratrice (I3-IX-I969), drainage. Notion d'accidents hypoglycémiques. Glycémie à jeun normale, HGPO et test au Tolbutamide IV : hyperinsulinisme modéré. Artériographie coelio-mésentérique : 2 tumeurs. L'une céphalique, l'autre caudale. Intervention (30-I-I970) : splénopancréatectomie caudale et duodéno-pancréatectomie céphalique : deux nésidioblastomes ; suites opératoires simples.

H I S T O I R E C L I N I Q U E

C'est un incident habituellement banal qui fera découvrir une tumeur pancréatique chez Georges D... jeune garçon de I5 ans.

Au lendemain d'une chute de bicyclette responsable d'une contusion de l'hypochondre droit, l'apparition d'un état de choc accompagné de douleurs abdominales intenses nécessite une intervention exploratrice (I3 septembre I969 - Dr.Suisse à Tonnerre).

Outre un hématome intrapéritonéal, on trouve "une masse du volume d'un petit melon occupant la tête du pancréas... tumeur qui se présente comme un kyste occupant toute la tête du pancréas ; on ouvre alors la cavité kystique... à l'intérieur de cette cavité il existe des caillots et une bouillie de tissus pancréatiques dilacérés"...

Après un prélévement du contemu kystique en vue d'une étude histologique, un drainage est mis en place.

Examen anatomopathologique du prélévement n°K 9046 Docteur DUSSERRE.

" L'aspect histologique est celui d'un nésidioblastome d'architecture caractéristique... Aucune mitose ni monstruosité ne sont aperçues."

Les suites opératoires sont simples et trois mois plus tard, ce jeune malade est adressé au Professeur VIARD (Service de Clinique Chirurgicale) pour exérèse de cette tumeur.

Le sachant porteur d'un nésidioblastome, le bilan est orienté vers la mise en évidence d'une hypoglycémie organique par hyperinsulinisme.

L'interrogatoire, difficile car le malade, instable, caractériel, est volontiers opposant, révèle l'existence déjà ancienne de différentes manifestations dont on regrette l'imprecision surtout quand à leur horaire mais qui, dans le contexte, paraissent bien être des accidents hypoglycémiques :

- lipothymies depuis l'enfance avec fringale et sueurs.

- perte de connaissance à I2 ans, mais il est impossible de préciser si celle-ci s'est accompagnée d'une crise convulsive. On sait seulement qu'à cette occasion un tracé E.E.G a été enregistré et qu'il a reçu ensuite un traitement barbiturique.

- en outre ce malade présente depuis quelques années des troubles digestifs curieux avec douleurs abdominales et vomissements alimentaires ou bilieux.

Pendant son hospitalisation, il présente le 9 janvier I970, vers I7 heures, une perte de connaissance alors qu'il était à jeun depuis I9 heures la veille. La glycémie est alors à 0,64 g/l.

L'examen clinique révèle à la palpation de l'hypochondre droit une masse ferme, régulière, douloureuse à la pression d'environ dix centimètres de diamètre.

E X P L O R A T I O N B I O L O G I Q U E

- glycémies à jeun:

1,16 et 0,64 g/l les 6 et 9 janvier I970.

- cycle glycémique : Janvier I970

Horaire	8^h	$I2^h$	24^h
Glyc. g/l	1,16	1,04	0,98

- Insulinémie à jeun:

I0, 22 et 29 µU/ml sur des prélévements effectués les I7,I9 et 20 Janvier I970.

- Hyperglycémie provoquée orale: Janvier I970

Temps	0	30'	I^h	I^h30	2^h	2^h30	3^h
Glyc.g/l	0,86	I,30	I,00	I,I2	I,03	I,00	I,02
IRI µU/ml	63	I93	47	66	28	26	22

- Epreuve au Tolbutamide I.V. Janvier I970

Temps	0	2'	5'	I0'	I5'	20'	30'	40'	50'	I^h	I^h30	2^h	2^h30	3^h
glyc. g/l	0,92			0,68		0,57	0,45	0,54	0,70	0,72	0,72	0,84	0,84	0,86
IRI µU/ml	40	303	253		I49		70	58						

- L'électro encéphalogramme Janvier I970

Il montre"une asymétrie entre les deux régions temporales (lent à gauche)," mais l'échomédian est en place.

Une scintigraphie hépatique est réalisée au centre G.F. Leclerc.

"De face assez volumineux foie dense dans son lobe droit, peu dense et hétérogène dans son lobe gauche ; le quart inféro-interne de cette image hépatique est nettement lacunaire. Image d'une rate allongée verticalement.

De profil, l'image est mauvaise par suite des mouvements du sujet mais on retrouve cependant dans le quart inféro-antérieur l'aspect hétérogène et sublacunaire observé de face".

Transit gastro-duodénal Docteur E. CHARRAULT Janvier 1970.

Les clichés pratiqués montrent "un élargissement du cadre duodénal avec un laminage du bord interne de ce cadre duodénal ; d'autre part, une empreinte au niveau de la grande courbure de l'estomac dans sa portion verticale et une empreinte sur le jéjunum.

En conclusion : deux processus expansifs siègeant dans la tête du pancréas et dans la queue de cet organe".

Une splénoportographie est tentée mais se solde par "la ponction d'un kyste pancréatique avec écoulement de liquide citrin."

Artériographie coelio-mésentérique Professeur MABILLE Janvier 1970.

L'opacification du tronc coeliaque montre une artère gastro-duodénale "qui ne s'opacifie que difficilement.

Elle est rigide, rectiligne et va donner des pancréatico-duodénales qui vont dessiner des images d'encorbellement au niveau du pôle supérieur d'une tumeur céphalopancréatique. En effet les branches artérielles pancréatico-duodénales courent à la périphérie d'une tumeur arrondie de 6 à 8 cm de diamètre. Cette tumeur n'offre aucune néovascularisation appréciable... La splénique que nous avons signalée soulevée et marquant une empreinte arciforme de concavité inférieure embrasse une autre tumeur elle aussi

ovalaire de 5 à 6 cm. Cette tumeur siège dans la queue du pancréas".

..."les deux tumeurs, l'une céphalique, l'autre caudale sont encore plus aisément visibles par l'injection de la mésentérique supérieure qu'elles ne l'étaient lors de l'artériographie coeliaque".

On conclue à la "présence de deux tumeurs ovalaires à limites nettes siègeant l'une dans la tête et l'autre dans la queue du pancréas". D'autre part,"l'hétérogénéité manifeste du foie laisse quelques doutes sur le caractére histopathologique favorable de ces tumeurs".

I N T E R V E N T I O N le 30 janvier 1970

Compte rendu opératoire : Professeur VIARD

"Laparotomie médiane xytho-sous-ombilicale ; on pénètre sans trop de gravité dans la cavité péritonéale... il existe deux tumeurs , l'une grosse comme une orange au niveau de la tête, l'autre grosse comme une mandarine développée aux dépens de la queue du pancréas presque appendue à l'extrême queue de celui-ci...
On réalise successivement :

1°) une exploration radiologique de la voie biliaire principale par voie transvésiculaire : le cholédoque est fin, il est laminé par la tumeur.

2°) une pancréatectomie caudale enlevant la tumeur et un fragment de queue pancréatique de 2 cm environ, cela avec conservation facile de la rate.

3°) une duodénopancréatectomie céphalique...

4°) rétablissement de la continuité après duodénopancréatectomie.

5°) en fin d'intervention on s'aperçoit que la rate est tendue , notamment plus grosse qu'en début d'intervention : vraisemblablement l'hémostase de la veine splénique au contact de la veine porte a du être sténosante ; de ce fait on pratique une splénectomie complémentaire ".

Examen anatomo-pathologique : N° L 3209 Professeur Agrégé MICHIELS

Le prélévement comprend :

- une pièce de duodénopancréatectomie céphalique avec une tumeur de la tête du pancréas de I30 g, atteignant 7,5 cm de diamètre.
- une pièce de pancréatectomie gauche avec la seconde tumeur de 120 g mesurant 7 cm de diamètre.

L'étude microscopique nous apprend que :

"Les deux tumeurs correspondent à des nésidioblastomes associés à une hyperplasie adénomateuse du pancréas endocrine et à une pancréatite chronique exocrine scléroatrophique de voisinage."

..." L'ensemble du tableau histologique est donc en faveur de la nature bénigne du néoplasme. Il existe cependant en de rares points des petits cordons tumoraux qui ont rompu la capsule et qui obligent à quelques réserves. Un pronostic formel ne peut donc pas être avancé".

Les suites opératoires sont simples excepté un petit syndrome pseudo occlusif rapidement disparu.

E V O L U T I O N P O S T O P E R A T O I R E

De nouveaux dosages biologiques sont pratiqués après l'intervention.

- glycémie à jeun :
  I,0I et I,06 g/l les 2 et 4 fèvrier I970.
- Insulinémies à jeun :
  inférieure à I0 µU/ml le 6 fèvrier I970
  I4 µU/ml le I3 fèvrier I970.
- Hyperglycémie provoquée orale: Mars I970.

temps	0	30'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h
glyc. g/l	0,93	I,09	I,I5	I,I5	I,I4	I,II	I,00
IRI µU/ml	< I0	37	23	38	36	4I	I8

Les chiffres de la glycémie et de l'insulinémie plasmatique se situent dans les limites de la normale.

Le malade quitte le service en Mars 1970 et est, depuis, suivi régulièrement par son médecin traitant. Il a repris une vie normale à l'automne 1970. Cliniquement son état est stable et tous les dosages de glycémie effectués sont normaux.
Actuellement, après un recul de cinq ans, le résultat est toujours satisfaisant.

O B S E R V A T I O N N° III

Résumé :

Accident révélateur : coma progressif trois semaines après son premier accouchement; puis incidents mineurs, en fait déjà existant quelques mois avant sa grossesse.
Glycémies basses, régime de Conn mal toléré.Courbes glycémiques anormales lors des épreuves dynamiques (HGPO, Tolbutamide, Leucine) avec hyperinsulinisme. Intervention (I6.X.I968) : exérèse d'un nodule céphalique:nésidioblastome bénin ; suites opératoires simples; guérison clinique ; normalisation de la glycémie, autres épreuves subnormales.

H I S T O I R E C L I N I Q U E

Madame Nicole S... est hospitalisée dans le service de Médecine II de l'Hôpital du Bocage le I6 septembre I968, pour le bilan d'une hypoglycémie. Elle a 23 ans, est secrétaire, et n'a aucun antécédent héréditaire ni personnel notable.

L'accident révélateur s'est produit le 21 avril I968, trois semaines après son premier accouchement. Lorsque son mari la réveille à 4h du matin, elle est incapable de préparer son premier biberon. Obnubilée, le regard fixe, elle s'enfonce progressivement dans le coma, et elle transpire abondamment.

Appelé à 11 heures, son médecin traitant, évoquant la possibilité d'une hypoglycémie, lui fait ingérer cinq morceaux de sucre dissous dans un verre d'eau et dix minutes plus tard elle reprend conscience. Il n'y a pas eu de convulsions, ni émission d'urine, ni morsure de la langue, mais la malade ne conserve aucun souvenir de ce qui s'est passé. Une glycémie dosée le lendemain matin à jeun est à 0,77 g/l.

L'interrogatoire permet de retrouver d'autres accidents hypoglycémiques qui ont en commun leur survenue matinale.

- Les uns mineurs :

Avant sa grossesse, quand elle n'avait pas pris son petit déjeuner, ou seulement une tasse de café avec deux morceaux de sucre, elle éprouvait vers dix heures des sensations vertigineuses, de la diplopie. Tout rentrait dans l'ordre après une petite collation.

De même à la maternité, quelques jours après son accouchement, elle a présenté un matin une tendance lipothymique accompagnée d'une sudation abondante : tout est rentré dans l'ordre après son petit déjeuner.

Par la suite, son mari a noté à plusieurs reprises un réveil laborieux, l'obligeant à la secouer.

- Les autres plus importants, stéréotypés :

Elle donne son premier biberon, et lorsque son conjoint rentre du travail, il la trouve endormie sur son lit ou sur une chaise, n'entendant pas les cris de son enfant, et ne se souvenant pas que quelques heures plus tôt elle s'est occupée de lui.

Les autres faits méritant d'être retenus sont les suivants :

- elle n'a jamais eu de manifestations hypoglycémiques pendant sa grossesse.

- elle accuse une prise de poids excessive : 7 Kg entre son mariage en I965 (60 Kg) et le début de sa grossesse.
A terme elle pèse 82 Kg, et trois mois après l'accouchement 74 Kg.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une obésité diffuse à 74 Kg pour 1 m 635, avec une paroi abdominale hypotonique et des vergètures banales.

EXPLORATION BIOLOGIQUE

- Glycémie à jeun septembre I968

Déterminée par la méthode au ferricyanure de potassium (taux normaux entre 0,80 et Ig/l) à dix reprises, elle a été trouvée constamment abaissée : de 0,28 à 0,60 g/l.

- Cycle glycémique : septembre I968

Horaire	IIh	I3h	I5h	I7h
glyc.g/l	0,58	0,51	0,40	0,46

- Régime de Conn : septembre I968

A partir de la dixhuitième heure, l'épreuve est mal tolérée : apparition de céphalées puis de sudation intense avec obnubilation ; elle doit être interrompue avant la vingt-quatrième heure par l'injection de sérum glucosé hypertonique.

Date	I6 septembre			I7 septembre		
Heure	I3h	I5h	I7h	7h	9h	I0h30
glyc.g/l	951	0,40	0,46	0,28	0,38	0,30

- Hyperglycémie provoquée orale : Septembre I968

L'épreuve est pratiquée après 10 jours d'un régime à 300 g d'hydrates de carbone.

Temps	0	I5'	30'	45'	Ih	IhI5	Ih30	Ih45	2h	2hI5	2h30	3h	3h30	4h
glyc.g/l	0,43	0,60	0,91	0,70	0,96	0,80	I,0I	0,95	I,07	I,02	0,89	0,73	0,54	0,52
IRI µU/ml	45		I63		121		I09		I26			98		

- Test au Tolbutamide I.V : Octobre I968

Après I5 jours d'un régime à 300 g d'hydrates de carbone et une collation de I00 g d'hydrates de carbone 5 heures avant l'épreuve.

Temps	0	2'	5'	I5'	30'	45'	Ih	2h	2h30	3h	3h30	4h30	5h
glyc.g/l	0,44		0,44		0,34		0,38	0,43	0,40	0,40	0,38	0,41	0,41
IRI µU/ml	52	285	222	II7	73	61							

- Test au Glucagon : Octobre I968

Temps	0	5'	I0'	I5'	30'	45'	Ih	2h	2h30
glyc.g/l	0,30	0,28	0,38	0,53	0,68	0,74	0,76	0,58	0,46

- Test à la L.Leucine : Octobre I968

Temps	0	I0'	20'	30'	40'	50'	Ih	IhI0	Ih20	Ih30
glyc.g/l	0,50	0,51	0,29	0,30	0,27	0,27	0,32	0,33	0,35	0,37

EXPLORATION RADIOLOGIQUE

Il n'a pas été possible de réaliser l'artériographie sélective coelio-mésentérique, néanmoins, la biologie étant en faveur d'une hypoglycémie organique, l'indication opératoire est posée.

Le Chirurgien a qui a été confiée la malade, est attiré par une petite encoche et un aspect enraidi du bord interne du deuxième duodénum sur les clichés du transit gastro-duodénal effectués dans son service.

I N T E R V E N T I O N Le I6 Octobre I968.

Compte rendu opératoire Professeur AUPECLE

"Laparotomie médiane sus ombilicale dépassant l'ombilic vers le bas. L'exploration de l'abdomen ne montre pas de localisation ectopique d'adénome langerhansien...

..."on abaisse l'angle colique droit et on pratique un décollement duodéno-pancréatique qui permet de mobiliser le duodéno-pancréas, et surtout de le palper avec soin. On repère alors assez facilement un nodule de la taille d'une cerise qui est situé en plein parenchyme pancréatique à la partie inférieure de la tête, dans l'angle D_2 D_3. Le cadre duodénal est assez volumineux, mais l'ensemble de la glande pancréatique est absolument normal, tant en ce qui concerne son aspect que sa consistance.

Dans ces conditions, étant donné que l'adénome parait situé très à distance de la papille et du canal de Wirsung, il semble qu'on puisse envisager son exérèse simple par énucléo-résection... On dissèque avec soin le péritoine prépancréatique et on peut insinuer la pointe de ciseau fin entre les lobules assez bien individualisés et tout en pratiquant une hémostase de proche en proche,
on parvient à mobiliser puis à extraire l'adénome qui est de coloration rouge foncé, un peu brique ; il est emporté avec une lame de tissu pancréatique sain et en respectant parfaitement les arcades vasculaires du deuxième et troisième duodénum.

A ce moment là, il existe une bréche au niveau de la partie inférieure de la tête du pancréas, mais cette bréche est exsangue et on n'a pas l'impression qu'il existe de suintement du suc pancréatique...

Fermeture de la brèche pancréatique par plusieurs points de catgut fin. Mise en place d'un drain de redon sous le péritoine prépancréatique. Rien ne saigne. On explore encore une fois l'ensemble de la cavité abdominale et on ferme la paroi plan par plan."

Examen anatomo pathologique: N° 68 /881 Dr. DUSSERE

" La pièce opératoire se présente sous l'aspect d'un nodule ovoïde mesurant 13 mm x 12 mm dans ses plus grands diamètres".

L'étude histologique montre "qu'il s'agit effectivement d'un néoidioblastome bénin"..." de nombreuses colorations spéciales ont été effectuées en particulier par la technique de Gomori et celle de Hellman mais elles se sont révélées négatives. Les cellules tumorales ne contiennent en effet aucune granulation, alors que les ilots de Langerhans du parenchyme voisin prennent parfaitement les colorations électives."

Les suites opératoires immédiates sont très simples.

Evolution de la glycémie avant, pendant, et après l'intervention :

(la glycosurie a toujours été nulle).

Dates	Heures	glyc.g/l	Apport calorique
I4.I0.68	8h I6h	0,60 0,91	500 g hydrates de carbonne par 24h.
I5.I0.68	8h I2h I8h	0,44 0,68 I,27	50g hydrates de carbonne per os
I6.I0.68	7h45	0,94	I50g hydrates de carbonne I.V.
tumeur individualisée →	9h	I,32	→ sérum glucosé I0%
	9hI5	I,31	
dissection → adénome	9h30	I,36	→ sérum salé pendant 30'
	I0h	I,2I	→ sérum glucosé 5 %
fin intervention →	I0h30	I,30	
	I2h	I,67	
	I5h	I,66	
	I9h	I,76	→ sérum glucosé I0 %
	24h	I,60	→ sérum glucosé 5%
I7.I0.68	2h	I,63	→ sérum glucosé I0 % — I75 g d'hydrates de carbone en I.V. par 24 H.
	4h	I,94	
	8h	I,58	
	I4h	I,7I	
	20h	I,77	
I8.I0.68	8h	I,39	
	I6h	I,45	
I9.I0.68	8h	I,29	
	I6h	I,25	
21.I0.68	8h	I,24	Régime libre per os.
22.I0.68	8h	I,06	
	I6h	I,02	
23.I0.68	8h	0,89	
	I6h	0,99	
24.I0.68	8h	0,97	
	I6h	I,08	
25.I0.68	8h	0,89	
	I6h	I,07	
26.I0.68	8h	0,82	
28.I0.68	8h	0,82	
29.I0.68	8h	0,87	
30.I0.68	8h	0,8I	

E V O L U T I O N P O S T O P É R A T O I R E

Madame S... est revue quatre mois après l'exérèse de son adénome Langerhansien : son état général est satisfaisant, mais on l'hospitalise à nouveau, car elle n'arrive pas à maigrir. Avant d'entreprendre une cure d'amaigrissement de quatre semaines (au cours desquelles elle perdra modestement 5,500 Kg. malgré un régime à 800 calories parfaitement toléré) de nouveaux contrôles biologiques ont été effectués :

- Glycémie à jeun : I,04 g/l le 4 janvier I969

- Cycle glycémique : janvier I969

Date	25 janvier					26 janvier
Horaire	6h	9h	IIh	I4h	I9h30	0h30
glyc.g/l	0,84	0,82	0,95	0,75	I,I0	I,00

Les dosages sont normaux.

- Hyperglycémie provoquée orale : février I969

temps	0	30'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h	3h30
Glyc.g/l	0,76	I,II	I,32	0,96	I,06	I,22	I,20	0,92
IRI μU/ml	I7	52		45	78	97	80	

L'épreuve est d'interprétation délicate.

- Test au Tolbutamide I.V : Février I969

Temps	0	2'	5'	I5'	30'	40'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h	3h30	4h	5h
glyc.g/l	0,80				0,68		0,54	0,42	0,50	0,58	0,60	0,78	0,80	0,84
IRI µU/ml	26	133	110	88	39	23								

- Epreuve à la Leucine : Mars I969

Temps	0	I0'	20'	30'	40'	50'	Ih	IhI0	Ih20	Ih30
glyc. g/l	0,80	0,84	0,81	0,82	0,81	0,78	0,74	0,76	0,76	0,76

On ne note pas de modification sensible de la glycémie.

Revue en juillet I969, soit 7 mois après l'intervention, Madame S... pèse 64 Kg (amaigrissement de 11 Kg depuis décembre 1968). Elle n'éprouve aucun malaise hypoglycémique et spontanément déclare que les céphalées permanentes dont elle se plaignait depuis longtemps ont totalement disparu.

En janvier I975, des nouvelles indirectes nous sont parvenues : son état est parfaitement satisfaisant.

O B S E R V A T I O N N ° IV

Résumé :

Syndrome dépressif en I958, puis troubles psychiques passagers, à jeun, pendant I5 ans.
Glycémie à jeun : 0,40 g/l le lendemain de son admission.
Régime de Conn mal toléré, courbe glycémique anormale lors des tests dynamiques (HGPO, Tolbutamide, Glucagon) avec hyperinsulinisme. Artériographie coeliaque négative.
Indication opératoire posée mais refusée. Traitement par le Diazoxide : amélioration clinique mais biologie sensiblement identique.

H I S T O I R E C L I N I Q U E

Monsieur André V... est âgé de 68 ans. On ne lui connait pas d'antécédents héréditaires ni personnels particuliers.

Les premières manifestations de sa maladie remontent probablement à I958, lorsqu'il est hospitalisé dans le service de Neurologie du Professeur BALLIVET pour un syndrome dépressif dont la véritable cause n'est pas trouvée.

Puis apparaissent divers symptomes qui se reproduiront pendant plusieurs années tous les trois ou quatre mois : gestes et propos désordonnés, idées fixes, sensation d'ébriété. Ces manifestations restent isolées et en particulier ne sont jamais accompagnées de sueurs ; elles surviennent surtout le matin à jeun. A plusieurs reprises, il a aussi une impression de vue brouillée en fin d'aprés-midi.

En I965, des glycémies à jeun sont trouvées basses à plusieurs reprises dont l'une à 0,42 g/l et au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale, faite en Mai I966 la glycémie de départ à 0,48 g/l ne monte qu'à 0,68 g/l à la quarante-cinquième minute.

Depuis longtemps, Monsieur V..., ayant découvert les vertus thérapeutiques des apports hydrocarbonés, prévient la survenue de

ses accidents hypoglycémiques et ce n'est qu'en juin I972, soit quinze ans après le début de ses troubles, qu'il entre dans le Service du Professeur PUTELAT, en vue d'un bilan de sa fonction hydrocarbonée.

A son entrée en Médecine II à l'Hôpital du Bocage, il pèse I02 Kg, (prise de poids supèrieure à 25 Kg en quinze ans). L'examen clinique est négatif.

E X P L O R A T I O N B I O L O G I Q U E

- Glycémie à jeun :

0, 40 g/l le 5 juin I972.

- Régime de CONN Juin I972 .

L'épreuve débute le 8 Juin. Elle est mal supportée : appatition d'une sensation de malaise avec obnubilation, familiarité inusitée à la dixhuitième et à la quarante-deuxième heure (glycémies à 0,25 et 0,30 g/l).

Le jeune relatif est interrompu sans que l'on ait pratiqué l'épreuve d'effort.

Date	8 Juin				9 Juin						I0 Juin	
Horaire	8h	I2h	I8h	24h	6h	8h	I2h	I6h	I8h	24h	6h	8h
glyc. g/l	0,55	0,55	0,45	0,30	0,30	0,45	0,75	0,48	0,50	0,25	0,40	0,55
IRI µU/ml	33	36	I6	37	60	26	I75	23	25	22	I5	I6

- Hyperglycémie provoquée orale Juin I972

Temps	0	30'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h	3h30	4h	5h	6h	7h	8h
glyc g/l	0,40	I,00	I,I5	I,I5	120	I,00	I,I0	0,75	0,60	0,55	0,50	0,45	0,45
IRI µU/ml	32	430	400	285	300	I65	I80	63	42	32	60	38	20

- Test au Tolbutamide I.V Juin I972

L'épreuve est bien tolérée.

Aucune manifestation hypoglycémique n'apparait.

Temps	0	2'	5'	I0'	I5'	20'	30'	40'	50'	Ih	Ih30	2h	3h
Glyc g/l	0,50			0,45		0,35	0,35	0,40	0,40	0,30	0,30	0,40	0,40
IRI µU/ml	53	380	350		I80		68	48					

- Test au Glucagon Juin I972

Temps	0	2'	5'	I0'	20'	30'	40'	Ih	Ih30	2h
glyc. g/l	0,30	0,35	0,50	0,65	0,85	0,80	0,60	0,50	0,25	0,30
IRI µU/ml	26	48	35	I65	310	I42	I70	80	32	I7

- La cortisolémie, les bilans lipidique; et phosphocalcique sont normaux.

ARTERIOGRAPHIE 15 Juin 1972 Pr. Ag. WEILLER

"Il a été malheureusement impossible de cathétériser la mésentérique supérieure....

L'artériographie coeliaque montre un aspect normal des vaisseaux, des temps parenchymateux et de la splénoportographie de retour. Pas de tumeur pancréatique visible".

Malgré l'absence de document radiologique, le diagnostic d'adénome Langerhansien est considéré comme hautement probable :

- les signes cliniques sont très évocateurs.
- les dosages biologiques confirment l'hypoglycémie organique et mettent en évidence un hyperinsulinisme.

L'exploration chirurgicale est donc envisagée mais Monsieur V..., hésitant, n'est pas décidé à une intervention immédiate.

Nous le perdons de vue pendant sept mois, au cours desquels d'ailleurs son état s'améliore spontanément. Malgré l'absence de traitement, aucune manifestation hypoglycémique ne survient pendant cette période.

Notre malade est revu en consultation par le Professeur PUTELAT en Janvier 1973. Devant la persistance de l'obésité (106 Kg), et dans l'espoir de diminuer l'apport hydrocarboné, une thérapeutique hyperglycémiante par le DIAZOXIDE est mise en route (200 mg/24h).

E V O L U T I O N S O U S D I A Z O X I D E

Monsieur V... est revu six mois plus tard : son état reste stationnaire, les manifestations hypoglycémiques ne se sont pas reproduites excepté une fois où une diplopie est survenue en fin d'après-midi, alors qu'il était à la chasse. Le malade a réduit un peu sa consommation hydrocarbonnée, mais l'obésité persiste.

Cycle glycémique : Juin 1973

Date	4 Juin		5 juin			
Horaire	17h	24h	8h	10h30	13h30	17h30
Glyc.g/l	0,60	0,50	0,50	0,40	0,70	0,80
IRI µU/ml	22	48	14	50	50	30

Les glycémies restant basses, on augmente la dose de DIAZOXIDE : 300 au lieu de 200 mg/24 h.

Hyperglycémie provoquée orale septembre 1973

Temps	0	30'	1h	1h30	2h	2h30	3h	3h30	4h	5h	6h	7h	8h
Glyc.g/l	0,50	1,00	1,10	1,15	1,30	1,40	0,95	0,85	0,70	0,65	0,50	0,55	0,55
IRI µU/ml	21	625	565	234	120	100	34	26	27	19	13	20	16

L'insulinosécrétion ne s'est pas modifiée sensiblement sous DIAZOXIDE.

Evolution de la glycémie sous DIAZOXIDE

Date	Glyc. g/l	Doses DIAZOXIDE par 24h
25.I.I973	0,57 à 8 h 0,76 à I8 h	
4.IV.I973 24.IV.I973 3.V. I973	0,76 0,65 0,6I	200 mg
9.VII.I973 28.VIII.I973 30.X.I973 à I5.I.I975	0,75 à 8 h 0,90 à IIh30 0,85 0,6I à 0,83 (6 prélévements)	300 mg

Nous avons eu l'occasion de revoir Monsieur V... en Janvier I975, il mène une vie normale, son état est stationnaire avec 300 mg de DIAZOXIDE quotidiens.

O B S E R V A T I O N N° V.

Résumé :

Première manifestation de la maladie : décembre I970.
Deux épisodes paroxystiques ; décembre I970 : perte de connaissance brève et juin I97I : coma ; manifestations hypoglycémiques mineures quotidiennes prévenues par l'absorption de sucre pendant deux ans et demi.
Glycémies basses à plusieurs reprises , régime de Conn mal toléré, courbes glycémiques anormales lors des épreuves dynamiques (HGPO, Tolbutamide, Glucagon). Pas d'hyperinsulinisme flagrant. Artériographie mésentérique : tumeur pancréatique corporéo-caudale ; Indication opératoire posée mais différée. Traitement d'attente par le Diazoxide. Intervention le 12.9.73 :adénomectomie ; nésidioblastome ; suites opératoires simples ; guérison clinique , normalisation de la biologie.

H I S T O I R E C L I N I Q U E

Madame Henriette T..., 62 ans, n'a pas d'antécédent héréditaire particulier. Elle prend régulièrement du Péritrate depuis la survenue d'une crise angineuse en octobre I970.

La première manifestation de sa maladie remonte à décembre I970 avec une perte de connaissance brutale, de brève durée, accompagnée de sueurs, en fin de matinée. Puis des manifestations quotidiennes mineures, en particulier une sensation de tête vide ou de nuage devant les yeux, surviennent à plusieurs reprises dans la journée (vers II heures le matin ou en fin d'après-midi quelque soit la composition du repas qui a précédé) ; elles sont chaque fois améliorées par l'absorption de sucre d'où une consommation quotidienne de 25 morceaux.

En juin I97I, au lendemain d'une extraction dentaire qui l'avait amenée à réduire son alimentation, une seconde crise paroxystique avec démarche ébrieuse, confusion temporo-spatiale, puis perte de connaissance nécessite son hospitalisation à Gray pendant 24 heures. Une glycémie à 0,50 g/l , aurait été trouvée après l'injection de sérum glucosé hypertonique. Mais Madame T... rentre chez elle poursuivant son régime hypercalorique et ne sera vue par le Professeur PUTELAT que le 5 avril I973.

A son entrée dans le service de Médecine II le 2 mai I973 :
- l'examen clinique est normal, excepté une sclérodermie localisée aux doigts.

- Il existe une prise de poids modérée malgré l'importante consommation de sucre depuis deux ans et demi (52 à 58,5 Kg).

E X P L O R A T I O N B I O L O G I Q U E

- glycémie à jeun : Mai I973

Les dosages effectués sur I0 prélévements oscillent de 0,54 à 0,94 g/l.

- cycle glycémique : Mai I973

horaire	8h	I2h	24h
glyc.g/l	0,70	I,I0	
IRI µU/ml	26	46	I7

- Régime de Conn : Mai I973

Date	I5 Mai		I6 Mai
Horaire	8h	I4h	8h
glyc.g/l	0,70	0,30	0,70
IRI µU/ml	I8	44	I8

L'épreuve débute le I5 Mai : dès la troisième heure, apparaissent des paresthésies buccales. L'épreuve est interrompue à la 7° heure (I4h).

- Hyperglycémie provoquée orale : Mai I973

Temps	0	30'	1h	Ih30	2h	2h30	3h	3h30	4h
glyc. g/l	0,55	I,I0	I,45	I,70	I,75	I,65	I	0,60	0,30
IRI µU/ml	29	39	56	88	92	78	46	48	56

On ne note aucune manifestation anormale au cours de l'épreuve.

- Test au Tolbutamide I.V : Mai I973

temps	0	2'	5'	I0'	I5'	20'	30'	40'	50'	Ih	Ih30	2h	2h30
glyc. g/l	0,60			055		0,45	0,30	0,25	0,25	0,25	0,30	0,35	
IRI µU/ml	29	9I	II0		76		50	0,62	56	57	46	32	32

Deux heures trente après l'injection de Dolipol, la malade est totalement stuporeuse, mais ne présente pas de sudation anormale. L'épreuve est alors interrompue. Après l'injection de 45 ml de sérum glucosé hypertonique le retour à la conscience est immédiat et la malade décrit une diplopie et des troubles visuels qu'elle a éprouvés au moment de son "malaise".

- Test au Glucagon : Mai 1973

Temps	0	5'	10'	15'	30'	45'	60'	2h	2h30
glyc.g/l	0,60	0,70	0,80	0,95	1,25	1,45	1,55	0,95	0,60
IRI µU/ml	28	24	29	37	36	38	39	29	25

- Le bilan cortico-surrénalien est normal de même que le dosage des cathécolamines urinaires.

ARTERIOGRAPHIE MESENTERIQUE Le 11 Mai 1973

Professeur MABILLE.

..."L'artère splénique dessine des sinuosités normales. Au-dessous de la dernière convexité, assez précocement, on voit apparaitre une petite tache pleine de contraste. Cette image arrondie mesure un centimètre de diamètre environ. Elle est tributaire de deux ou trois vaisseaux dont le calibre est sensiblement normal.

Enfin elle persiste assez longtemps et on voit parfaitement sa veine de drainage. Pas d'autre îlot visible dans l'aire pancréatique.

Le foie n'est pas augmenté de volume et l'on ne voit pas de métastase hépatique.

En conclusion : Première découverte dijonnaise sur des documents angiographiques d'une tumeur insulaire du pancréas qui est située à l'union du corps et de la queue, irriguée par des branches de l'artère splénique, et dont on peut prévoir la bégninité apparente étant donné son volume modéré et l'absence, angiographique du moins, de métastase hépatique". (cf. document ci-contre).

L'indication opératoire est donc posée, mais pour des raisons familiales Madame T... désire rentrer chez elle et l'intervention est reportée à une date ultérieure. En attendant, un traitement médical par le DIAZOXIDE est institué à partir du 22 juin. D'abord 300 mg par jour, puis, après la survenue rapide d'incidents digestifs et d'oedèmes des membres inférieurs la dose est réduite à 200 mg.

- glycémie sous Diazoxide : Juin 1973.

0,64 à Ig/l : dosages effectués sur 8 prémèvements.

- cycle glycémique : 8 jours après le début du traitement par le Diazoxide. Juin 1973.

Horaire	8h	13h	24h
glyc. g/l	I,10	0,65	I,80
IRI µU/ml	11	12	11

Trois mois s'écoulent avant que notre malade se décide à être opérée. Durant cette période, le poids reste stable malgré la prévention des malaises par 25 morceaux de sucre quotidiens.

- Cycle glycémique : Octobre I973.

Horaire	I4h30	I9h30	23h30
glyc.g/l	I,08	I,I2	I,I8

- Hyperglycémie provoquée orale : Octobre I973.

Temps	0	30'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h	3h30	4h
glyc.g/l	0,80	I,65	I,90	I,05	0,75	0,75	0,75	0,80	0,65
IRI µU/ml	9	240	380	76	23	I2	I2	9	8

- Test au Tolbutamide I.V : Octobre I973.

Temps	0	2'	5'	I0'	I5'	20'	30'	40'	50'	Ih	Ih30	2h	2h30	3h
glyc.g/l	0,90			0,95		0,70	0,65	0,60	0,50	0,50	0,60	0,70	0,75	0,70
IRI µU/ml	I0	72	53		48		I9	I7	II	I0	9	7	9	8

- Test au Glucagon : Octobre I973.

Temps	0	5'	I0'	I5'	30'	45'	Ih	2h	2h30
glyc.g/l	I,00	I,05	I,25	I,40	I,60	I,65	I,60	I,00	0,75
IRI µU/ml	I4	9	33	38	47	42	35	5	4

- Madame T... est revue neuf mois après l'exérèse de son adénome langerhansien. Elle va bien et ne signale aucune manifestation clinique anormale.

  Un bref séjour en Médecine II permet un nouveau contrôle biologique dont les résultats sont parfaitement normaux.

- Hyperglycémie provoquée orale : Juin 1974.

temps	0	30'	1h	1h30	2h	2h30	3h	3h30	4h
glyc.g/l	0,85		1,05	1,15	1,15	1,00	0,70	0,80	0,80
IRI µU/ml	10		31	35	27	22	10	10	10

- Test au Tolbutamide I.V : Juin 1974

temps	0	2'	5'	10'	15'	20'	30'	40'	50'	1h	1h30	2h	2h30	3h
glyc.g/l	0,85			0,75		0,55	0,50	0,40	0,45	0,50	0,60	0,65	0,65	0,65
IRI µU/ml	11	50	48		39		25	17	13	11	11	14	9	10

O B S E R V A T I O N N ° VI

Résumé :

Janvier I968 : Hospitalisation en service de Neurologie pour pertes de connaissance avec crises convulsives : traitement antiépileptique. Aucune manifestation anormale pendant cinq ans.
Début I963 : nouveau séjour en Neurologie : épisodes de désorientation et réapparition des crises convulsives. Mai I963 : crise paroxystique prolongée, admission d'urgence en service psychiatrique, glycémie à jeun : 0,68 g/l.
Glycémies basses : Régime de Conn avec épreuve d'effort bien tolérés. Courbes anormales lors des tests dynamiques (HGPO, Tolbutamide, Glucagon) : Pas d'hyperinsulinisme. Artériographie coeliomésentérique négative : Intervention (5.7.73) : pancréaticogastrostomie avec exérèse d'un nodule de pancréatite et splénopancréatectomie gauche : Nésidioblastome ; Péritonite post opératoire.
Deux réinterventions (11 et 18.7.73) : hémorragie intrapéritonéale foudroyante et décès (20.7.73).

H I S T O I R E C L I N I Q U E

Monsieur Roger B..., 58 ans, retraité SNCF n'a pas d'antécédent héréditaire notable. L'histoire de son passé nous révèle seulement un accident de travail à l'oeil droit en I955.

En janvier I968, alors qu'il était encore en activité, la survenue de pertes de connaissance brutales, répétées (trois dans une semaine) accompagnées de crises épileptiformes le font hospitaliser dans le service de Neurologie du Professeur BALLIVET. Le bilan pratiqué est négatif (mais il ne semble pas que la glycémie ait été dosée) et Monsieur B... quitte rapidement le service avec une prescription associant Dihydan et Alepsal.

Cinq années se passent sans aucun incident et notre malade mène une vie normale jusqu'en janvier I973. A cette époque surviennent des crises neuropsychiques très fréquentes, tous les quatre ou cinq jours, en fin d'après-midi .

Il s'agit :

- d'épisodes de désorientation avec comportement aberrant, parfois précédés de prodromes à type de sueurs ou de sensation de faim, de durée assez longue (jusqu'à trente minutes).

- ou de crises plus brèves épileptiformes débutant toujours au bras gauche, mais sans émission d'urine ni morsure de la langue.

Au cours d'un nouveau séjour dans le service de Neurologie en février 1973, ponction lombaire et encéphalographie gazeuse n'apportent aucun élément au diagnostic qui reste toujours imprécis.

Monsieur B... est toujours sous Alepsal, ce qui n'empêche nullement la survenue des crises dont l'intensité et la fréquence vont augmenter.

Le 12 mai 1973, une crise paroxystique se prolongeant plusieurs heures nécessite son hospitalisation d'urgence à l'hopital psychiatrique de la Chartreuse où il reste sept jours. Aucune crise ne survient pendant ce séjour, mais une glycémie à jeun est trouvée à 0,68 g/l et Monsieur B... est adressé à la consultation du Professeur PUTELAT qui le fait entrer dans son service le 28 Mai 1973 pour un bilan de son métabolisme hydrocarboné.

A son entrée en Médecine II, l'examen clinique est normal. Un amaigrissement est noté mais non chiffré.

E X P L O R A T I O N B I O L O G I Q U E

- <u>glycémies à jeun</u> : Mai-Juillet 1973

de 0,32 à 0,90 g/l au cours de 19 prélévements effectués entre le 29 mai et le 3 juillet 1973.

- Cycle glycémique : Mai 1973

Date	28 Mai		29 Mai		
Horaire	12h	24h	6h	12h	18h
Glyc. g/l	0,20	0,46	0,50	0,20	0,85
IRI µU/ml	29	12	19	16	32

- Régime de Conn : Mai 1973

Commencée le 25 au matin, l'épreuve est poursuivie jusqu'au 28 à 9h15, avec une épreuve d'effort terminale. Elle est bien tolérée, on ne note pas de perte de connaissance, seulement une sensation de faim avec peut-être des troubles neuro-psychiques à type d'irritabilité.

Date	26 Mai		27 Mai				28 Mai		
Horaire	18h	24h	6h	12h	18h	24h	6h	avant effort	après effort
Glyc. g/l	0,35	0,40	0,45	0,20	0,30	0,40	0,65	0,20	0,25
IRI µU/ml	18	10	12	10	22	9	6	20	15

- Hyperglycémie provoquée orale : Mai 1973

Temps	0	30'	1h	1h30	2h	2h30	3h	3h30	4h	5h	6h	7h	8h
Glyc. g/l	0,35	0,80	1,00	1,10	1,05	0,35	0,25	0,25	0,25	0,15	0,25	0,25	0,25
IRI µU/ml	33	38	42	34	36	27	28	34	23	16	15	18	17

On ne note aucun malaise, ni sudation, seulement quelques instants d'énervement se passant spontanément.

- Test au Glucagon : Mai 1973

temps	0	5'	10'	15'	30'	45'	1h	2h	2h30
glyc.g/l	0,55	0,60	0,65	0,80	1,20	1,40	1,10	0,30	0,20
IRI µU/ml	25	26	34	37	51	60	58	33	20

- Test au Tobutamide IV: Juin 1973

Temps	0	2'	5'	10'
glyc.g/l	0,25			0,10
IRI µU/ml	9	35	44	50

L'épreuve bien tolérée est arrêtée systématiquement à la dixième minute.

- L'excrétion urinaire des catécholamines totales et le test au synactène sont normaux.

- La radiographie de l'abdomen sans préparation réalisée le 1° juin 1973 est négative - " Pas de calcification pancréatique visible" (Professeur Agrégé WEILLER).

ARTERIOGRAPHIE COELIO-MESENTERIQUE 8 Juin I973 Professeur MABILLE.

"Il n'a pas été vu de tumeur insulaire sur les divers temps de l'angiographie".

Les données du bilan sont en faveur d'une hypoglycémie organique :

- les glycémies à jeun basses à plusieurs reprises,
- Hypoglycémie franche à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, (0,I5 g/l à la cinquième heure),
- test au Tobutamide I.V assez caractéristique avec chute importante de la glycémie (0,I0 g/l à dix minutes).

Mais il n'existe pas d'hyperinsulinisme et l'artériographie est négative.
Malgré l'absence de ces deux éléments, l'indication opératoire est posée.

I N T E R V E N T I O N 5 Juillet I973 Professeur VIARD.

Compte rendu opératoire :

Laparotomie médiane sus ombilicale dépassant légérement l'ombilic vers le bas.

"On ne perçoit absolument aucune tumeur sur la face antérieure du pancréas ; on pratique un décollement splénopancréatique gauche poussé trés loin vers la droite puisqu'il dépassera la veine porte jusqu'à son flanc droit.

On ne trouve pas plus d'adénome pancréatique sur cette face postérieure. Rien n'est palpé au niveau de la face postérieure de la tête du pancréas ; par contre on découvre dans le tiers inférieur de la tête du pancréas à proximité du petit pancréas de Winslow, un petit nodule dur d'environ I cm de diamètre assez profondément enchassé dans le pancréas. C'est la seule lésion pathologique suspecte au cours de cette exploration.

On réalise successivement :

I) une énucléation du nodule de la tête pancréatique décrit précédemment... En fin d'intervention cette énucléation ayant entrainé une perte de substance pancréatique relativement importante, et de peur qu'il se produise une fistule pancréatique, on incise la face postérieure de l'antre pylorique sur 2cm et l'on colle l'estomac sur cette zone d'énucléation en réalisant une véritable anastomose gastropancréatique.
L'analyse histologique du fragment énucléé montre qu'il s'agit en fait d'un nodule de pancréatite et non pas d'un adénome.

2) Compte tenu de ces constatations négatives, on réalise une splénopancréatectomie gauche poussée jusqu'à droite de la veine porte.

Des dosages de glycémie ont été faits régulièrement avant et après ces différentes exerèses. Cette glycémie n'a malheureusement pas été modifiée.

Mise en place d'une tuile ondulée au contact de l'anastomose pancréaticogastrique et mise en place d'un gros drain de redon dans la loge splénique gauche".

Examen anatomo-pathologique n° S 4914 Professeur Agrégé MICHIELS

Nodule mal limité de 2 cm de diamètre prélevé au niveau du petit pancréas non identifiable à l'examen extemporané.

"Son analyse histologique montre qu'il correspond à un authentique nésidoblastome ... "

"Il faut noter par ailleurs que la tumeur est très mal limitée, qu'elle ne s'entoure d'aucune capsule et qu'elle refoule le parenchyme exocrine de voisinage en le dissociant. Par contre, il n'existe aucune image d'embol néoplasique, aucun signe d'envahissement des filets nerveux.

Il est donc difficile de préciser si une telle tumeur est bénigne ou maligne. Sa longue évolution serait plutôt en faveur de la bégninité."

E V O L U T I O N P O S T O P E R A T O I R E

Les suites opératoires immédiates sont simples, mais quatre jours après l'intervention apparait un écoulement de liquide digestif par la lame de drainage située au niveau de l'anastomose pancréatique .
L'état général s'altère, on décide alors de reprendre le malade.

- Première reprise opératoire le II juillet I973 Docteur FAVRE

" Laparotomie médiane itérative. Il existe une véritable péritonite purulente avec des fausses membranes occupant tout le grand ventre...
On se porte au niveau de l'anastomose pancréatico-gastrique qui est complètement désunie. A la face postérieure de l'estomac, il existe un trou gros comme une pièce de cinq francs par lequel sort une grande quantité de liquide gastrique".

La fistule est suturée et on réalise un drainage de la cavité péritonéale.

- une deuxième reprise opératoire s'impose le I8 juillet I973 devant une hémorragie profuse intra-péritonéale.

"Laparotomie médiane itérative. Evacuation de nombreux caillots et de liquide fétide de tout l'abdomen. L'hémorragie semble provenir de la face postérieure de l'estomac.

Il existe effectivement au niveau du pancréas restant une artère qui saigne en jet... On arrive à assurer l'hémostase ... La brêche gastrique qui avait été fermée précédemment est à nouveau désunie et dans ces tissus, il est impensable de faire une nouvelle suture aussi va-t-on se servir de cette brêche dans l'estomac comme d'une gastrostomie..."

Deux jours plus tard, le malade décède brutalement dans un tableau d'hémorragie intrapéritonéale foudroyante.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

DE

L' HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE

Tableau récapitulatif : Principaux signes cliniques notés dans nos six observations.

Observations	Signes majeurs	signes accompagnateurs		Horaire
		sg neuro-végétatifs	sueurs	
I	crises convulsives troubles psychiques		+	matin à jeun
II	Coma, troubles psychiques	fringale, lipothymies	+	
III	Coma, troubles psychiques troubles visuels	fringale lipothymies	+	matin à jeun fin de matinée
IV	troubles psychiques, troubles visuels		-	matin à jeun fin d'après-midi
V	coma, troubles psychiques		+	fin de matinée et d'après-midi Bonne tolérance du jeune matinal.
VI	coma, crises convulsives, troubles psychiques.	fringale	+	fin d'après-midi.

ASPECTS NEUROPSYCHIATRIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE

La première remarque suggérée par le tableau récapitulatif des manifestations signalées dans nos observations est la constance des accidents neuropsychiatriques. Ils sont en effet présents chez nos six malades.

Considérés classiquement comme signes majeurs de l'hypoglycémie organique, leur survenue est indispensable pour en évoquer le diagnostic. La grande sensibilité du cerveau à la baisse du taux de glucose dans le sang circulant explique la permanence de leur survenue au cours de l'évolution de la maladie.

Ces manifestations, qu'elles soient neurologiques ou psychiatriques, revêtent un aspect très polymorphe, elles se combinent diversement ou alternent chez un même malade si bien que le diagnostic erre souvent avant que l'hypoglycémie organique soit mise en cause.

Chez nos malades, les signes neuropsychiatriques sont répartis en :

- troubles psychiatriques dans les six observations
- coma ou perte de connaissance dans quatre observations
- crises convulsives dans deux observations
- troubles visuels dans une observation.

LES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES :

Elles sont présentes chez tous nos malades revêtant des aspects divers : confusion temporo-spatiale, états pseudo-ébrieux, troubles du comportement avec gestes et propos désordonnés , crises hystériques,

accès de violence, mais conformes aux descriptions classiques qui insistent sur la note confusionnelle avec une activité psychomotrice à type d'excitation psychique.
Les accès dépressifs signalés deux fois (obs N° I et VI) seraient plus rares.

P.MOURREN et ses Coll. ont étudié 66 cas d'hypoglycémie organique, publiés dans la littérature (63 observations d'adénomes et 3 d'hyperplasies langerhansiennes) ils ont relevé :

- des troubles confusionnels: 32 fois,
- des signes d'allure hystérique ou pithiatique: I6 fois,
- des troubles de l'humeur de type maniaque ou maniaco-dépressif:7 fois,
- une démence ou une détérioration mentale importante: 5 fois,
- des signes révélateurs ne permettant pas d'établir un diagnostic précis : I0 fois.

La fréquence de survenue des accidents psychiatriques est évaluée de I5 à 50 % selon les auteurs :

I0 à I5 % WHIPPLE en I944 (5 cas sur 32)
et BREIDHAL en I956 (I5 cas sur 9I)

54 % CRAIN et THORN d'après une étude portant sur I93 insulinomes (I949).

Chez le même malade, les manifestations sont identiques ou varient d'un jour à l'autre. N'étant bien souvent pas rapportées à leur véritable cause, elles entrainent souvent, pendant longtemps, la prise de sédatifs ou neuroleptiques, et parfois même conduisent à l'hospitalisation dans les services neuropsychiatriques, comme c'est arrivé à deux de nos malades (obs N° IV et VI).

LE COMA :

Nous l'avons rencontré dans quatre de nos observations. Tantôt il s'agissait de pertes de connaissance brutales (obs N°II,V et VI), tantôt l'épisode comateux était plus progressif (obs N°III, et V).

Par sa fréquence, et son aspect assez stéréotypé, le coma est une des manifestations les plus classiques de l'hypoglycémie organique. On le rencontrerait dans :

- 69 % des cas selon GAUTHIER,
- 50 à 100 % des cas pour RAUTUREAU,
- 60 % des cas pour TUGAYE ET DEUIL,
- 70 % des cas pour PY et Coll.

Comme dans nos observations son installation peut se faire selon deux modes : soudainement, sans prodrome (c'est particulièrement le cas du coma nocturne qui survient au cours du sommeil) ou précédé d'un autre signe d'hypoglycémie neuropsychiatrique ou neurovégétatif.

Quand il ne s'agit pas de son équivalent mineur, la simple perte de connaissance brève, de quelques secondes, le coma est souvent profond ; typiquement le malade est pâle, couvert de sueurs avec une respiration bruyante. La tension artérielle est volontiers instable, le pouls est accéléré, les pupilles en mydriase, mais les réflexes photomoteurs sont souvent conservés. L'hypertonie est de régle allant de la simple raideur à la contracture diffuse ou segmentaire.
Très évocatrice est la présence d'un syndrome pyramidal avec réflexes ostéo-tendineux augmentés et polycinétiques et signe de Babinski bilatéral.

Habituellement il n'existe aucun signe de localisation, néanmoins des signes déficitaires peuvent se rencontrer (AUGUST ET HITT, BOUDIN, DEROT). La survenue contemporaine d'une agitation psychomotrice ou de crises convulsives est possible. Cette dernière éventualité est présente dans notre observation N° VI.

Le tableau revêt parfois un aspect très atypique quand surviennent des accès de narcolepsie considérés comme équivalent mineur du coma (DELA, RICHIER).

L'évolution se fait vers la régression plus ou moins rapide de quelques minutes (30 mn CONN), à plusieurs heures (I2h : BOULET, 30h : LAROCHELLE, 34h DELAY), spontanément ou après l'injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique à 30 %.

Les séquelles, qu'elles soient motrices ou psychiques sont rares, (elles sont absentes de nos observations). Quand elles existent, elles sont le fait d'un coma très prolongé ou à rechutes ou d'un état vasculaire cérébral antérieurement déficient.

LES CRISES CONVULSIVES :

Deux de nos malades ont présenté des crises convulsives au cours de l'évolution de leur maladie. Il s'agissait de crises généralisées évoluant sur le mode classique en trois phases : dans l'observation N°1 ; par contre, nous avons la notion de crise débutant au bras G dans l'observation N°VI.

Dans la littérature, la fréquence de leur survenue au cours des accès d'hypoglycémie organique est évaluée à :

40 % par BREIDHAL (37 cas sur 91 observations),

I8 % par LAURENT,

27 % par PY (I0 cas sur 37 observations).

Les formes généralisées sont les plus fréquentes, mais il n'est pas rare de rencontrer des crises focales Bravais-jacksonniennes (BICKER - STAFF, BOUDIN), ou temporales (BOUDIN).

Parfois elles revêtent un aspect atypique dégradé pouvant faire évoquer le diagnostic de pithiatisme.

Leur apparition rarement inaugurale témoignerait plutôt d'un certain degré d'évolution de la maladie et serait un signe de gravité de l'hypoglycémie.

LES TROUBLES VISUELS :

Ils ont été signalés chez deux de nos malades ; chez l'un (observation N° IV) : impression de vue brouillée à plusieurs reprises, en fin d'après midi, et diplopie, une fois au cours d'une partie de chasse vers I8 h, chez l'autre diplopie en fin de matinée (observation N°III).

La diplopie est un signe classique, mais en fait inconstant. Selon les auteurs sa fréquence est évaluée de I5 à 30 % (PY et TUGAYE).Elle serait un excellent signe quand elle survient après l'effort (LAURENT).

On peut aussi rencontrer un déficit brutal et transitoire de l'acuité visuelle, une paralysie de l'accomodation ou même un strabisme.

Souvent précoces, les troubles visuels peuvent rester de ce fait longtemps isolés.

L'étude de nos observations nous a donné l'occasion de passer en revue quelques unes des manifestations hypoglycémiques majeures. Nous avons pu remarquer qu'il s'agissait de celles dont la présence est le plus souvent signalée dans la littérature. D'autres accidents neuro-psychiatriques, les uns paroxystiques, les autres "permanents" selon l'expression de BOUDIN, sont susceptibles d'être rencontrés au cours de l'évolution d'une hypoglycémie organique.Ce sont :

LES TROUBLES MOTEURS :

On les rencontrerait dans 7,5 % des cas selon DEBRY et 25, 30 % des cas selon PY.

Ils réalisent des syndromes déficitaires d'origine centrale : hémiplégie ou hémiparésie, monoplégie brachiale ou crurale (RICHARDSON, BICKERSTAFF) parésie d'un membre (GUERIS) ou d'un segment de membre (difficulté à se servir d'une main : TUGAYE), quadriplégie, exceptionnellement (PY en signale un cas sur 37 observations), aphasie (THOMERET, LOYAU), anarthrie, paralysie d'un nerf crânien (nerfs oculo-moteurs, IX° ou X° paire).

Leur début est brutal pouvant évoquer un accident vasculaire cérébral ou au contraire progressif, pseudotumoral : sur 91 malades de BREIDHAL à la Mayo-Clinic , le diagnostic d'accident vasculaire cérébral a été porté 4 fois, et celui de tumeur cérébrale 2 fois.

L'élément diagnostic majeur est la réversibilité rapide et le plus souvent totale, en général dans les heures qui suivent l'accès hypoglycémique. SKILLERN et REYNERSON rapportent ainsi l'observation d'une fillette qui, se réveillant chaque matin hémiplégique, se trouvait indemne de tout déficit moteur après le petit-déjeuner.

Ces accidents récidivent fréquemment revêtant alors le même aspect ou ayant une topographie différente.

LES TROUBLES SENSITIFS :

D'une grande variété, essentiellement subjectifs, les troubles sensitifs accompagnent souvent des accidents hypoglycémiques plus graves tel le coma, (MULDER, ALAJOUANINE, BOUDIN) leur survenue pouvant être inaugurale ou tardive. Il s'agit de dysesthésies, de paresthésies qui peuvent être diffuses, voire généralisées, mais dont les localisations distales sont très fréquentes (paresthésies faciales le matin à jeun : VAGUE). Les paresthésies péribuccales sont signalées par PY, 2 fois sur 37 observations.

Les troubles objectifs sont inhabituels ; on peut néanmoins rencontrer une altération discrète de la sensibilité profonde.

LES TROUBLES DE L'EQUILIBRE :

A type de vertiges rotatoires, ils seraient observés dans 5 à 6 % des cas (PY).

LES ACCIDENTS PROLONGES OU "PERMANENTS" :

L'hypothèse de lésions histologiques définitives, créées par la répétition des accès hypoglycémiques a été émise pour expliquer leur survenue (BOUDIN et LAURAS, LABET).

Les accidents prolongés sont moins fréquents que les manifestations paroxystiques.

- Certains sont difficiles à reconnaitre tels les syndromes pyramidaux (hémiplégie) ou extrapyramidaux (parkinsoniens, choréo-athétosiques) d'autres comme les syndromes amyotrophiques sont plus spécifiques.

- Le syndrome amyotrophique :

Il est d'individualisation relativement récente. Le premier cas fut rapporté par Guy LAROCHE en I928, mais la cause de l'hypoglycémie demeura inconnue.
En I956 Breidhal en publie 7 cas et MULDER fait état de 20 cas dans la littérature dont I0 personnels chez des sujets porteurs d'insulinome .

En I964, ROSNER et ELSTAD ajoutent 5 nouveaux cas.
En I971, PEYSSON dans sa thèse réunit 40 observations.

Cette complication semble rare : de 3 à 5 % des cas. L'insulinome secrétant en serait la principale cause.

L'amyotrophie s'installe le plus souvent au décours d'un accident sévère (notamment un coma) ; habituellement distale, elle touche électivement les interosseux, le plus souvent des quatre membres et s'accompagne d'un déficit moteur proportionnel.

Peuvent s'y associer des paresthésies dans les territoires atteints, des myalgies diffuses, spontanées ou exacerbées par la pression, une atteinte discrète de la sensibilité objective profonde. Les réflexes ostéotendineux sont variables, souvent diminués ou abolis. Le tracé électro-myographique est de type neurogène.

L'évolution se fait vers l'extension de l'amyotrophie qui régresse habituellement après l'exérèse de la tumeur, mais la récupération fonctionnelle est lente, et parfois partielle laissant persister des séquelles. L'incertitude du mécanisme pathogènique persiste : certains auteurs évoquant une origine neurogène, d'autres mettant en cause une atteinte directe du muscle.

— La myosite dégénérative :

Nous ne la citons que pour mémoire. En 1948 LEVRAT et Coll. rapportent le cas d'une femme de 31 ans, hospitalisée pour un coma hypoglycémique brutal . Auparavant, six mois durant, elle présentait des malaises hypoglycémiques mineurs et des douleurs erratiques violentes le plus souvent aux membres inférieurs où il existait une atrophie musculaire et un déficit moteur. Il s'agissait d'un carcinome insulaire inopérable.

— Les accidents psychiatriques prolongés :

Il peut s'agir :

- d'états démentiels vrais à évolution inexorable,

- d'états pseudodémentiels, ils sont plus fréquents : détérioration psychique avec ou sans confusion pouvant évoluer plusieurs mois, régressif en grande partie avec le traitement curatif.

- d'accidents psychiatriques durables sans démence, de type psychotique ou névrotique.

C'est ainsi que MARKOWITZ revoyant au bout de 25 ans, six opérés guéris de leur hypoglycémie constate chez cinq d'entre eux, des troubles psychiques ; l'un d'eux passa le reste de sa vie en asile.

Peuvent s'y associer des paresthésies dans les territoires atteints, des myalgies diffuses, spontanées ou exacerbées par la pression, une atteinte discrète de la sensibilité objective profonde. Les réflexes ostéotendineux sont variables, souvent diminués ou abolis. Le tracé électro-myographique est de type neurogène.

L'évolution se fait vers l'extension de l'amyotrophie qui régresse habituellement après l'exérèse de la tumeur, mais la récupération fonctionnelle est lente, et parfois partielle laissant persister des séquelles. L'incertitude du mécanisme pathogènique persiste : certains auteurs évoquant une origine neurogène, d'autres mettant en cause une atteinte directe du muscle.

— La myosite dégénérative :

Nous ne la citons que pour mémoire. En 1948 LEVRAT et Coll. rapportent le cas d'une femme de 31 ans, hospitalisée pour un coma hypoglycémique brutal . Auparavant, six mois durant, elle présentait des malaises hypoglycémiques mineurs et des douleurs erratiques violentes le plus souvent aux membres inférieurs où il existait une atrophie musculaire et un déficit moteur. Il s'agissait d'un carcinome insulaire inopérable.

— Les accidents psychiatriques prolongés :

Il peut s'agir :

- d'états démentiels vrais à évolution inexorable,

- d'états pseudodémentiels, ils sont plus fréquents : détérioration psychique avec ou sans confusion pouvant évoluer plusieurs mois, régressif en grande partie avec le traitement curatif.

- d'accidents psychiatriques durables sans démence, de type psychotique ou névrotique.

C'est ainsi que MARKOWITZ revoyant au bout de 25 ans, six opérés guéris de leur hypoglycémie constate chez cinq d'entre eux, des troubles psychiques ; l'un d'eux passa le reste de sa vie en asile.

Deux des vingt opérés de LEGER présentent des séquelles psychiques. SKILLERN signale quelques cas avec détérioration mentale persistante.

Rappelons brièvement les MODIFICATIONS ELECTRO ENCEPHALOGRAPHIQUES de l'hypoglycémie.

L'intérêt de l'électroencéphalographie dans les hypoglycémies tumorales est certain, mais le polymorphisme des tracés rend leur analyse délicate.

L'enregistrement traduit une souffrance cérébrale diffuse dans 66 % des cas, avec une répartition des anomalies pas toujours symétrique (la prédominance est alors souvent temporale) ; leur latéralisation (2 %) ou leur focalisation (12 %) plus rares, peuvent amener à des erreurs diagnostiques.

Il est possible de rencontrer des anomalies en foyer, elles sont en général à projection temporale évoquant une affection neuro-chirurgicale.

Lorsque l'enregistrement est effectué au cours des accès hypoglycémiques, il peut montrer trois types de tracé de fréquence variable (DEBRY - LAURENT):

- tracé de souffrance cérébrale diffuse avec une activité theta ou delta : 78 % des cas.
- tracé de comitialité généralisée ou localisée (souvent temporale) 20 % des cas.
- un tracé normal n'existerait que dans 2 % des cas.

Nous insisterons encore sur trois notions :

- l'accentuation des anomalies à l'hyperpnée et encore plus à l'association hyperpnée-hypoglycémie.

- la régression partielle ou la normalisation du tracé sous perfusion du sérum glucosé.
- l'absence de corrélation stricte des résultats éléctro-encéphalographiques avec la clinique et le niveau de la glycémie.

Cet examen pratiqué chez une de nos malades (observation I) a montré un rythme irrégulier sans signe en foyer ; les anomalies aggravées par l'hyperpnée et l'hypoglycémie (après injection de 5 U d'insuline) se sont normalisées après un apport glucosé.

SIGNES MINEURS DE L'HYPOGLYCEMIE

Si la présence des manifestations neuropsychiatriques est essentielle pour orienter le diagnostic vers l'hypoglycémie organique, la survenue de signes mineurs d'accompagnement et de très grande valeur quand elle est contemporaine.

Trois de nos malades ont signalé la répétition de "malaises" avec fringales (observations II, III, VI) une sudation abondante a été notée cinq fois sur six, elle n'est absente que dans l'observation IV.

Les signes mineurs correspondent à la réponse adrénalique de la médullo surrénale à la diminution du glucose sanguin. Ce sont les phénomènes les plus précoces, mais bien souvent ils n'attirent l'attention que tardivement ; volontiers ils surviennent de façon identique chez le même malade.

Trés variables il s'agit surtout de signes généraux : profonde lassitude, faim tenaillante, sueurs abondantes, impressions vertigineuses, pâleur, tremblements fins, lipothymies, sensation de dérobement des jambes, troubles intellectuels difficulté à fixer son attention ; mais ce peut- être aussi des signes fonctionnels : extrasystoles, palpitations, tachycardie, nausées, vomissements, on signale même des crises angineuses ou des troubles du rythme.

C I R C O N S T A N C E S D E L A S U R V E N U E

La symptomatologie de cinq de nos observations est caractérisée par un horaire particulier. Trois malades ont insisté sur l'horaire matinal de leurs troubles : le matin à jeun (observations N°I,III, et IV) alors que deux autres toléraient bien le jeûne matinal, les accidents survenant plutôt en fin d'après-midi (observation V et VI). Dans l'observation II, l'interr ogatoire n'a pu préciser les circonstances de survenue des manifestations.

Nous avons noté quatre fois l'amélioration,puis la disparition des symptomes après l'absorption de quelque aliment sucré (observation I,III, IV, V).

La mise en évidence du rôle du jeûne dans la survenue des accidents hypoglycémiques a une trés grande valeur. Classiquement, les manifestations surviennent le matin à jeun au moment du réveil ou dans la seconde moitié de la nuit, parfois au cours de la journée, mais toujours loin des repas. L'exercice musculaire a un rôle déclenchant certain de même que toute cause d'hyperconsommation endogène de glucose notamment la grossesse.

La découverte d'une tumeur langerhansienne chez une femme enceinte est une éventualité rare. On insiste sur la révélation ou l'aggravation des accidents hypoglycémiques dans les trois premiers mois de la grossesse : VACHON (2 cas), LEGER (2 cas). Cette éclosion de signes hypoglycémiques a été expliquée par l'accroissement des besoins d'un organisme en plein effort métabolique et sous la seule action des hormones hypophysaires.

Plus tard, l'irruption des facteurs hyperglycémiants d'origine placentaire en s'opposant à l'hyperinsulinisme de l'adénome rendrait compte de l'accalmie souvent constatée après le premier trimestre. (VACHON).

Mais l'influence de la gestation sur les phénomènes hypoglycémiques n'est pas univoque . Dans notre observation N°III, les incidents mineurs survenus au cours des mois qui précédaient la grossesse ne se sont pas reproduits durant celle-ci. Quelques jours après l'accouchement apparaissent, le matin à jeun, lipothymies et sueurs et trois semaines après, un coma révèle la maladie.

La survenue d'accidents hypoglycémiques après un accouchement alors que la grossesse avait été normale, a été rapportée par LEGER dans deux observations. Chez l'une de ses malades les troubles apparaissent quelques jours après l'accouchement, après interruption artificielle de la montée laiteuse, chez l'autre, un mois et demi après l'accouchement en pleine phase d'allaitement.

Ces faits contradictoires et le nombre d'observations publiées encore insuffisant n'ont pas permis d'élucider complètement le retentissement de la gestation et les mécanismes d'une éventuelle influence de la lactation sur les phénomènes hypoglycémiques.

Le polymorphisme des manifestations hypoglycémiques, leur brièveté, leur régression souvent spontanée et complète font qu'elles n'inquiètent pas et que le diagnostic est souvent tardif.

L'interrogatoire du malade est fondamental pour retrouver des signes anormaux qui, sur le moment n'ont pas fait évoquer une hypoglycémie organique.

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES

Les manifestations cliniques que doit préciser un interrogatoire minutieux sont, nous l'avons vu, très diverses; aucune d'entre elles prise individuellement n'est pathognomonique, mais la survenue de signes neurologiques ou psychiatriques déclenchés ou aggravés par le jeûne ou l'effort musculaire et améliorés par l'absorption de sucre oriente d'emblée les investigations vers la mise en évidence d'une étiologie organique.

La biologie intervient alors, constituant la deuxième étape diagnostique ; elle a deux objectifs, d'une part la confirmation de l'organicité de l'hypoglycémie suspectée sur la clinique, d'autre part la mise en évidence d'un hyperinsulinisme pour affirmer une origine pancréatique.

MISE EN EVIDENCE DE L'HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE

I. DOSAGE DE LA GLYCEMIE

La glycémie à jeun est le troisième élément de la triade de WHIPPLE caractéristique de l'hypoglycémie organique (après les accidents neurologiques à jeun, et l'amélioration des troubles par l'absorption de sucre).

Pour WHIPPLE, une glycémie trouvée basse, inférieure à 0,50 g/l à plusieurs reprises est un critère d'organicité.

Il est évident que les résultats des dosages n'ont de valeur qu'en fonction de la technique utilisée. Actuellement la plus courante et la plus précise est la méthode enzymatique à la glucose-oxydase avec laquelle les chiffres normaux vont de 0,60 à 0,90 g/l.

Le dosage de la glycémie à jeun a été pratiqué à plusieurs reprises chez nos six malades. Nous avons noté :

- des glycémies constamment basses chez quatre d'entre eux (observations I, III, IV et VI) le chiffre le plus bas dans chaque observation allant de 0,30 à 0,38 g/l.
- des glycémies toujours supérieures à 0,50 g/l, subnormales : de 0,54 à 0,94 g/l dans l'observation V, normales de 0,64 à 0,92 g/l dans l'observation II.

Dans une statistique de SCHOLZ établie à partir de 96 cas d'hyperinsulinisme, la glycémie à jeun est inférieure à 0,65 g/l dans près de 70 % des cas et inférieure à 0,45 g/l dans 35 % des cas.

Sur 37 observations colligées par PY et Coll., les chiffres de la glycémie la plus basse vont de 0,14 à 0,52 g/l avec une valeur moyenne de 0,45 g/l.

Cependant KAULIE et WHITE dans une série de 21 cas d'hyperinsulinisme, font état d'1 observation dans laquelle la glycémie à jeun n'est jamais inférieure à 0,55 g/l.

La multiplication des prélévements parait indispensable, le taux de la glycémie variant d'une façon non négligeable d'un jour à l'autre chez le même malade.

Retenons que si des chiffres inférieurs à 0,50 g/l sont de très grande valeur, des glycémies normales ou subnormales ne permettent pas d'éliminer le diagnostic d'hypoglycémie organique.

Les prélévements effectués lors d'un accès hypoglycémique, plus difficiles à interpréter, ont souvent moins d'intérêt. C'est surtout la rapidité de la chute glycémique qui favorise l'apparition des signes cliniques, malheureusement les prises de sang sont bien souvent tardives. Seuls les chiffres bas doivent être pris en considération, le niveau de la glycémie n'étant pas toujours en rapport avec l'intensité des signes cliniques.

II. LE REGIME DE CONN

Cette méthode tend à remplacer l'épreuve du jeûne absolu proposée par BREIDHAL. Elle est un peu plus délicate à réaliser mais moins dangereuse et peut-être plus fidèle.

L'épreuve du jeûne relatif comporte une restriction calorique et glucidique pendant trois jours (1200 calories par 24 heures, réparties en 50 g de glucides, 88 g de lipides, et 50 g de protides). La glycémie est dosée le matin à jeun puis à intervalles réguliers dans la journée.

Dans les cas où aucune réponse n'est survenue à la 72° heure, le test peut-être complété par un jeûne hydrique les deux jours suivants et, ou, une épreuve d'effort terminale sous surveillance.

Chez le sujet normal, le jeûne provoque une chute de la glycémie

qui n'est jamais supérieure à 50 % du taux initial, par contre, si une atteinte organique pancréatique est en cause, les taux sont trés bas et l'apparition d'accidents hypoglycémiques graves obligent souvent à interrompre l'épreuve avant la 72 ème heure.

Les manifestations neurologiques surviendraient en régle avant la 48ème heure, et la plupart du temps dans les 24 premières heures : 66 % pour DEROT et 74 % pour SCHOLZ.

Pour CONN , si une hypoglycémie franche n'est pas apparue au bout du 3ème jour, il est peu vraisemblable qu'elle survienne plus tard.

A la suite de BREIDHAL qui rapporte 11 cas de manifestations cliniques chez des sujets ayant un pancréas normal, certains auteurs accordent moins de valeur à l'apparition d'un syndrome clinique qu'à la constatation, au cours de l'épreuve, de glycémies inférieures à 0,40 g/l.

Le régime de CONN a été institué chez cinq de nos malades. Nous avons inscrit dans le tableau suivant, pour chacun d'entre eux, le chiffre glycémique minimal enregistré au cours de l'épreuve, les signes cliniques présentés et la durée de l'épreuve dont l'interruption correspond à l'apparition des manifestations cliniques.

Observation	glycémie minimale g/l	signes cliniques	durée de l'épreuve
I	0,38	céphalées, crispation des machoires	I8 h
III	0,30	obnubilation	22 h
IV	0,25	obnubilation	42 h
V	0,30	paresthésies buccales	7 h
VI	0,20	RAS	72 h avec épreuve d'effort terminale

Chez quatre malades (observations N° I,III, IV, et V), nous avons noté des glycémies basses, les valeurs minimales allant de 0,25 à 0,38 g/l, accompagnées de manifestations cliniques ; chaque fois l'épreuve a dû être interrompue avant la fin du deuxième jour.

Par contre, dans l'observation VI, le malade a parfaitement toléré le jeûne pendant soixante douze heures, de même que l'épreuve d'effort terminale, alors que sa glycémie a atteint un chiffre trés bas : 0,20 g/l.

Si nous retenons comme critére essentiel d'organicité la constatation de glycémies basses, inférieures à 0,50 g/l, l'épreuve nous est apparue tout à fait satisfaisante puisque les dosages pratiqués chez cinq de nos malades ont été évocateurs dans tous les cas.

Pour de nombreux auteurs, le régime de CONN est le meilleur test d'organicité d'une hypoglycémie. Sur une série de 85 adénomes insulinogènes, SCHOLZ et Coll. l'on trouvé constamment positif.

L'hypoglycémie ainsi objectivée permet d'éliminer une origine fonctionnelle qu'elle soit liée à dysfonctionnement du système nerveux autonome, à un hyperinsulinisme alimentaire (afflux brutaux de glucides chez les gastrectomisés en particulier) ou a une hypersensibilité à la leucine ou au fructose chez l'enfant.

III. EPREUVE D HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE ORALE

L'épreuve de charge per os en glucose, utilisée la premiere fois dans l'étude des adénomes langerhansiens par DEPISH et HASENOHRS fut ensuite reprise par CONN.

Ce test a pour but de caractériser le comportement de l'organisme à l'apport glucidique d'une part, puis au jeûne d'autre part si on le prolonge suffisamment. Il tente de mettre en évidence de façon indirecte et directe (avec les dosages couplés d'insulinémie) les anomalies de l'insulino-secrétion.

L'administration per os de glucose (selon les méthodes : dose standard de 50 g ou dose adaptée au sujet : Ig par Kg de poids ou 45 g par M2 de surface corporelle) provoque normalement une flèche hyperglycémique qui ne dépasse pas I,60 g/l à la première heure, puis la glycémie baisse progressivement jusqu'à son niveau de base qu'elle atteint à la troisième heure.

La courbe serait caractéristique d'une hypoglycémie organique quand après une faible ascension (trés inférieure à la flèche hyperglycémique normale) la glycémie chute secondairement à un taux trés bas réalisant une onde hypoglycémique profonde et prolongée (SENDRAIL).

Pour obtenir une courbe typique il serait nécessaire d'administrer les jours précédents une alimentation riche en glucides (MURPHY, LAURENT) pour stimuler le pancréas endocrine normal dont la secrétion serait en partie bloquée par celle de la tumeur dans un phénomène de feed-back (WHIPPLE, BESANCON).

L'hyperglycémie provoquée orale a été réalisée chez nos six malades. Trois fois nous avons observé une hypoglycémie franche tardive , caractéristique.

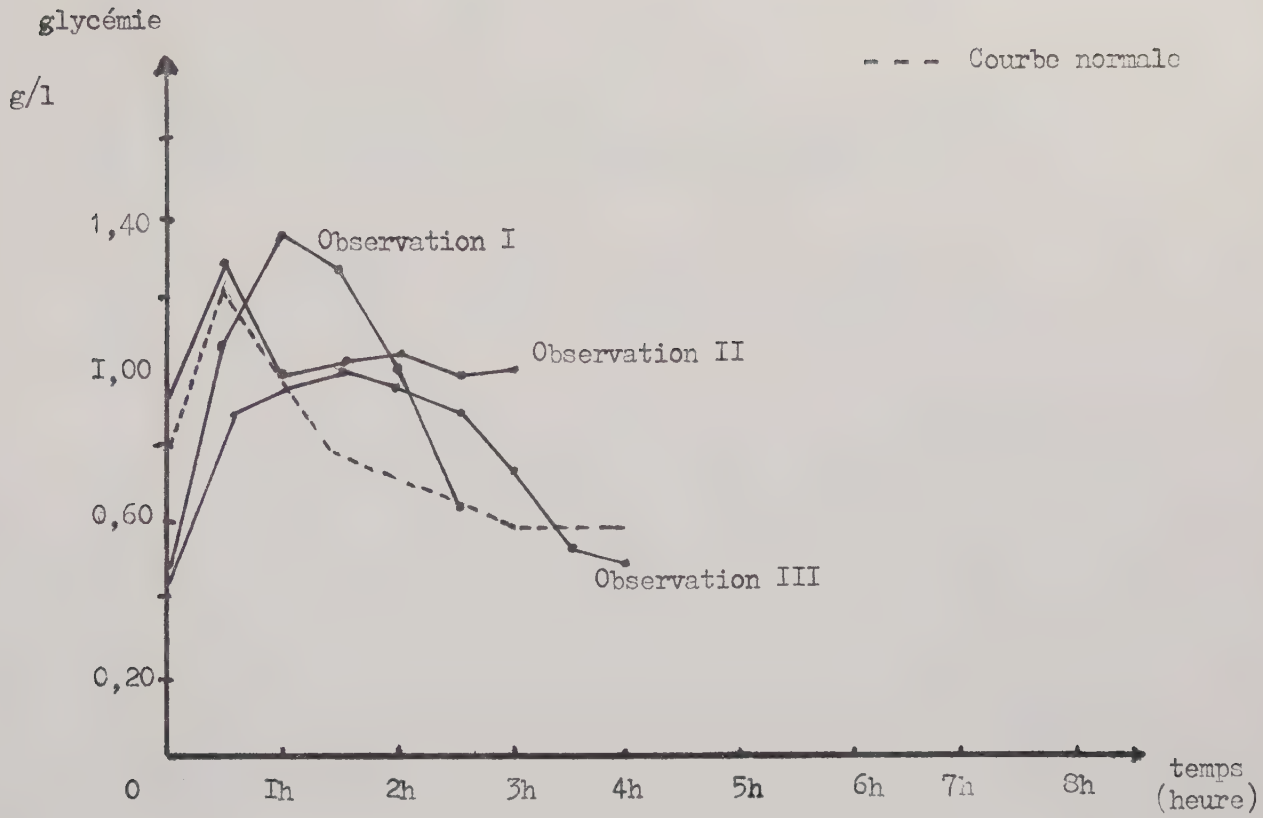
Observation IV : o,45 g/l à la 8ème heure

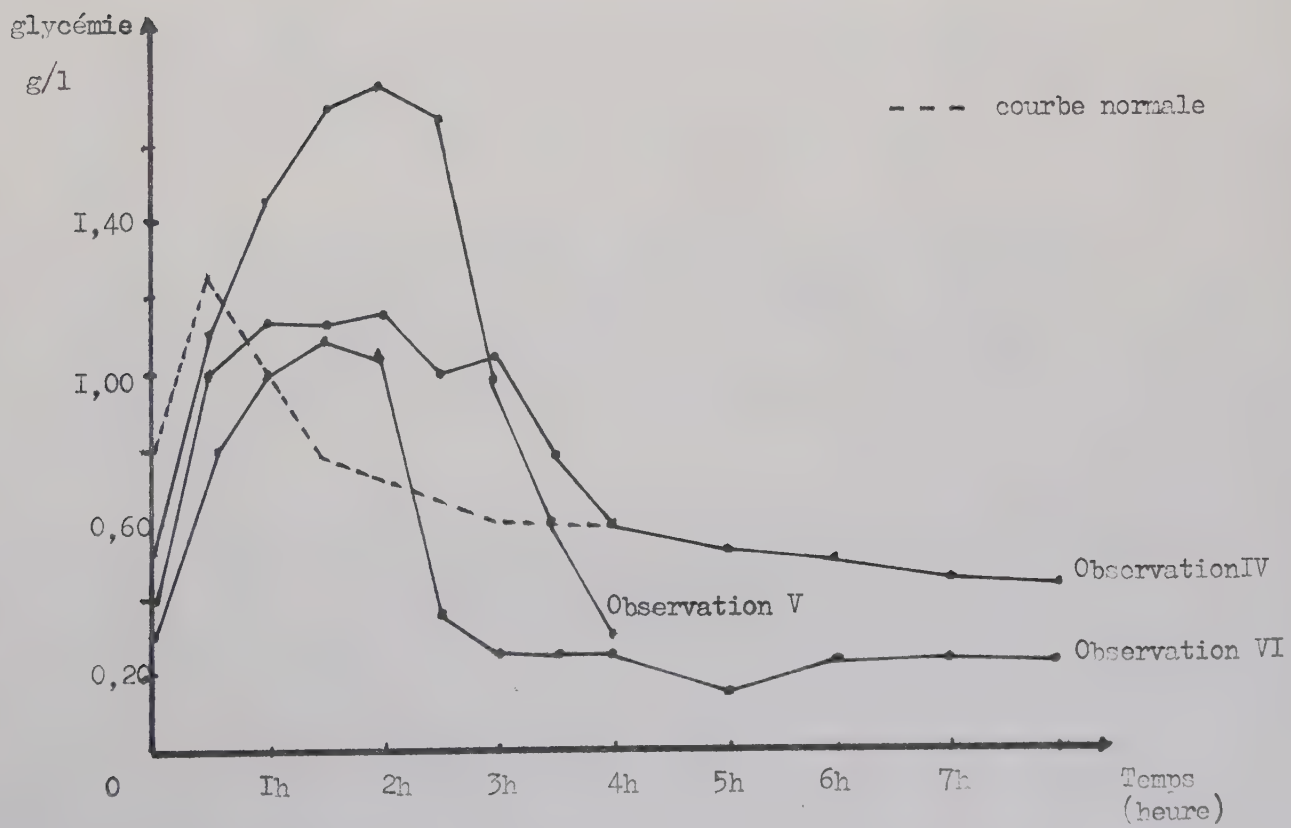
Observation V : 0,30 g/l à la 4ème heure

Observation VI : 0,I5 g/l à la 5ème heure et
0, 25 g/l à la 8ème heure.

Dans l'observation III, la courbe évoque un diabète chimique puisqu'elle présente un plateau d'hyperglycémie prolongée sans hypoglycémie réactionnelle.

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE ORALE : ETUDE DE LA GLYCEMIE





Par contre, dans deux cas (observation N° I, et II), les courbes obtenues sont sensiblement normales malgré le niveau bas de la glycémie de départ dans l'observation I.

Notons cependant que les épreuves n'ont pas été prolongées au-delà de 2h30 (observation I) et 3 heures (observation II).

La longue durée de l'épreuve (au moins six heures) parait indispensable, rejoignant ainsi l'épreuve du jeûne, pour objectiver une hypoglycémie organique.

La réunion de 382 épreuves publiées dans la littérature et réalisées chez des malades porteurs de tumeur hypoglycémiantes a permis à LAURENT d'établir une corrélation significative entre la répartition de la fréquence de l'hypoglycémie secondaire (admise pour des taux $\leq$ o, 45 g/l) et la durée de l'épreuve : hypoglycémie notée dans 25 %, 50 % et 66 % des cas respectivement pour des épreuves de durée inférieures à 3 heures, comprises entre 3 et 6 heures et supérieures à 6 h.

En fait toute une variété de courbes ont pu être enregistrées : normales ou diabétiques, si bien que de nombreux auteurs contestent cette épreuve, en particulier WHIPPLE, THORN, BREIDHAL, PORTER et FRANZ.

Sur 27 observations d'adénomes langerhansiens publiés dans la littérature et dans lesquelles l'épreuve était rapportée, Py et ses Coll. ont noté : I3 courbes anormalement plates, 7 de type diabète chimique, 3 normales et 4 ininterprétables soit 48 % de résultats intéressants.

Couramment utilisée pour tenter de caractériser l'hypoglycémie, la charge per os en glucose n'est pas toujours évocatrice d'une étiologie organique et seuls les résultats positifs doivent être pris en considération.

IV. TEST AU TOLBUTAMIDE I.V.

Ce test a été utilisé pour la première fois dans le diagnostic d'un adénome langerhansien par CONN et FAJANS en 1959 ; son emploi s'est, depuis, considérablement développé mais nécessite de grandes précautions : le tolbutamide a une action directe sur les ilots langerhansiens et la stimulation d'une secrétion insulinique tumorale risque d'induire une hypoglycémie profonde et dangereuse.

Chez le sujet normal, l'administration intraveineuse de 1g de Tolbutamide fait chuter la glycémie de 20 à 40 % de sa valeur initiale autour de la trentième minute, le retour au chiffre de départ s'effectue ensuite entre la soixantième et cent-vingtième minute.

L'existence d'une tumeur langerhansienne insulino secrétante est caractérisée par une chute glycémique importante, supérieure à 50 % du taux basal et une absence de remontée de la glycémie qui reste basse pendant trois ou quatre heures.

L'hypoglycémie ainsi créée s'accompagne souvent de manifestations cliniques nécessitant l'interruption de l'épreuve avec l'administration de sérum glucosé hypertonique.

L'épreuve a été pratiquée chez nos six malades ; nous avons noté dans le tableau suivant, pour chacun d'entre eux, la glycémie initiale et le chiffre le plus bas noté au cours de l'épreuve, le pourcentage de la chute par rapport au taux basal, la durée de l'hypoglycémie et les signes cliniques éventuellement signalés au cours de l'épreuve.

Observation	glycémie initiale g/l	glycémie minimale g/l	% de chute	durée de l' hypoglycémie	signes cliniques
I I° épreuve 2° épreuve 3h après le repas	0,44 0,95	0,32 0,46	I8 % 52 %	4 h	céphalées sudation vue brouillée
II	0, 92	0,45	51 %	40minutes	aucun
III	0,44	0,34	23 %	5 h	aucun
IV	0,50	0,30	40 %	3 h	aucun
V	0,60	0,25	58 %	2 h	totalement stuporeuse
VI	0,25	0,I0	60 %	I0 mn arrêt systématique de l'épreuve	aucun

Si l'on tient compte de l'importance de la chute glycémique par rapport au chiffre de départ, les courbes de quatre de nos malades (observations : I, II, V et VI) sont franchement pathologiques puisque la flèche d'hypoglycémie est supérieure à 40 %, taux considéré comme limite supérieure de la normale.

Dans les deux autres cas, (observations III et IV) l'épreuve est plus délicate à interpréter. Certes, les flèches d'hypoglycémie sont dans les limites normales, mais les chiffres de départ sont relativement bas et il faut prendre en considération l'absence de remontée de la glycémie : 0,40 g/l cinq heures (observation III) et trois heures (observation IV) après le début de l'épreuve.

Notons que la survenue de manifestations diniques n'a été signalée que chez deux de nos malades : observation I et V, la glycémie, au moment des malaises, étant respectivement à 0,53 et 0,35 g/l ; en revanche un autre patient (observation VI) a parfaitement toléré une glycémie à 0,10 g/l.

Des anomalies plus ou moins marquées ont donc été retenues chez nos six malades. Ces constatations se rapprochent de celles de PY qui, à partir d'observations publiées dans la littérature, souligne l'intérêt de l'épreuve dans 90 % des cas, si l'on considére la courbe glycémique.

Par contre, JOHNSTON, FLOYD, DEROT signalent la possibilité de réponses glycémiques subnormales tandis que des résultats faussement positifs ont été rapportés par CONN chez les cirrhotiques et les démutris, par FAJANS et DE GENNES en présence d'une insuffisance surrénale.

La pratique d'un bilan hépatique, lipidique, et cortico surrénalien préalable s'avère donc nécessaire ; si aucune anomalie n'est notée, une courbe évocatrice d'une hypoglycémie organique lors du test au tolbutamide orientera vers une étiologie pancréatique, les rares tumeurs mésenchymateuses thoraciques ou abdominales hypoglycémiantes ne répondant pas au Tolbutamide. Notons cependant que l'association d'une telle tumeur avec un adénome langerhansien, probablement réactionnel a été décrite par LEGER et Coll.

V. TEST A LA L. LEUCINE

Le mécanisme d'action de la L. Leucine sur la régulation de la glycémie reste hypothètique ; plusieurs mécanismes ont été évoqués : allongement de la durée de vie de l'insuline, augmentation de son activité ou stimulation de sa sécrétion.

Quoiqu'il en soit, l'administration de L.Leucine chez le sujet normal n'a pratiquement aucun effet sur le niveau de la glycémie (VAGUE, RAUTUREAU) alors qu'une chute glycémique supérieure à 40 % du

taux de base serait évocatrice d'une hypoglycémie pancréatique.

L'épreuve n'a été pratiquée que chez une de nos malades (observation III) avant et après cure chirurgicale de son adénome langerhansien : la chute de la glycémie atteint 46 % du taux initial avant l'intervention, alros qu'elle n'est plus que de 8 % après.

Observation III	Glycémie à jeun g/l	Glycémie minimale après Leucine (g/l)	% chute
avant intervention	0,50	0,27	46 %
après intervention	0,80	0,74	8 %

Les données de la littérature sont assez discordantes en ce qui concerne l'étude de la glycémie : les résultats positifs sont évalués à 33 % par SAMOLS, MARKS, et GILBERT-DREYFUS, 53 % par PY et 66 % par BERSON, YALOW et BONFILS. LAURENT, quant à lui, fait état de 33 % de faux résultats négatifs.

Notons que des faux positifs ont été signalés, d'une part lorsque l'épreuve est précédée d'une administration d'insuline ou de Tolbutamide, d'autre part chez les obèses (VAGUE).

MISE EN EVIDENCE DE L'HYPERINSULINISME

I. DOSAGE DE L'INSULINEMIE A JEUN

Découverte en 1922 par BANTING et BEST, l'insuline dans le sang circulant a d'abord été dosée par méthode biologique. Avec la technique radio-immunologique utilisée actuellement, la majorité des sujets (90 %) ont une insulinémie de base comprise entre 20 et 40 µU/ml.

La mise en évidence directe d'une élévation anormale de l'insulinémie à jeun est un argument étiologique décisif dans le diagnostic d'hypoglycémie pancréatique. Des prélèvements répétés chez les mêmes malades, trouvés à des taux variables ont fait admettre le caractère intermittent et irrégulier des décharges hormonales par la tumeur. Il parait donc indispensable de multiplier les dosages si l'on veut objectiver un hyperinsulinisme.

Nous avons effectué 21 prélèvements chez cinq de nos malades. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Observation	Insulinèmie à jeun µU/ml	glycémies à jeun g/l
II	<I0 à 63	0,86 à 0,92
III	45 et 52	0,43 et 0,44
IV	26 à 53	0,30 à 0,55
V	I0 à 29	0,55 à 0,60
VI	9 à 33	0,25 à 0,55

Chez deux malades (observations V et VI) les chiffres de l'insulinémie ont toujours été bas ($\leqslant$ 33 µU/ml) ; chez les trois autres on a pu noter des valeurs modérément élevées un peu supérieures aux limites normales : 52, 53 et 63 µU/ml. Aucun prélévement n'a objectivé un hyperinsulinisme flagrant.

La plupart des données de la littérature insistent sur la grande variabilité des résultats.

FLOYD et Coll. n'ont trouvé une augmentation transitoire du taux d'insuline dans le sang veineux périphérique que dans cinq cas sur dix ($>$ 66 µU/ml) et encore grâce à la multiplicité des dosages ; par contre ils ont pu constater une augmentation franche de l'insulinémie dans la veine porte.

Dans neuf des dix cas de SAMOLS, l'insulinémie était élevée au moins une fois, cependant que dix-sept dosages sur trente étaient normaux.

La mise en évidence d'un hyperinsulinisme est estimée à 50 % des cas par DEROT, 66 % par TUGAYE et DEUIL tandis que STEINKE obtient 39 % de résultats positifs (9 cas sur 23).

Une étude de PY portant sur 37 observations publiées dans la littérature fait état de seulement 51 % des cas où l'insulinémie est supérieure à 50 µU/ml.

La constatation d'un hyperinsulinisme absolu à jeun, étant trés aléatoire malgré des prélèvements multiples, certains auteurs prennent en considération des taux d'insuline plasmatique normaux par rapport à des glycémies basses (DEROT, ASSAN).

RAPPORT GLYCEMIE/INSULINEMIE

Devant la difficulté de mettre en évidence une secrétion inappropriée d'insuline par les tumeurs hypoglycémiantes du pancréas, plusieurs auteurs ont tenté d'établir une valeur au rapport glycémie (mg/I00 ml) / insulinémie (µU/ml).

GRUNT et Coll. insistent sur le fait que ce rapport, à jeun, est trouvé constamment inférieur à 2,5:

- plusieurs fois, dans trois observations personnelles,

- sur 30 échantillons obtenus à partir de dix patients de SAMOLS et MARK,

- chez 8 des 9 malades de FLOYD et Coll. qui avaient des tests ininterprétables.

GUERIS et Coll. ont étudié ce même rapport quatre fois dans deux observations : dans l'une, les quatre fois le rapport est bas ($< 0,6$), et dans l'autre les chiffres oscillent entre 2,8 et I0.

Le même type d'interprétation a été utilisé par LINHART et Coll. sous une autre forme : rapport insulinémie / Glycémie : 14 prélévements d'insulinémie et de glycémie à jeun ont été pratiqué chez neuf malades porteurs d'une tumeur hypoglycémiante, 14 fois le rapport établi à partir de ces données est supérieur à la valeur moyenne établie à partir de 39 sujets normaux.

Nous avons étudié le rapport glycémie (mg/I00 ml)/insulinémie (µU/ml) chez cinq de nos malades.
Les résultats obtenus sont les suivants :

observation	glyc. à jeun mg/100 ml / Insulinémie à jeun µU/ml.
II	4, 4 et 1, 3
III	0,9 et 0, 8
IV	1,2 - 0,9 - 1,7 - 1,1
V	1,9 - 2 - 2,1
VI	2,6 - 1 - 2,2 - 2,7

Sur 15 rapports, 12 sont inférieurs à 2,5 donc évocateurs et 3 sont compris entre 2,6 et 4,4.

L'étude de ce rapport serait particulièrement utile dans les cas où la glycémie n'est que modérément abaissée ou l'insulinémie dans les limites normales (pour une glycémie normale).

II. REGIME DE CONN

L'insulinémie plasmatique a été dosée au cours de l'épreuve du jeûne restrictif chez trois de nos malades (observations IV, V et VI). Un hyperinsulinisme franc a été noté chez le premier d'entre eux (observation IV) avec un pic atteignant 175 µU/ml pour une glycémie à 0,75 g/l à la 29ème heure. Dans l'observation V, un chiffre de 44 µU/ml était peut être un peu élevé pour une glycémie à 0,30 g/l. Chez le dernier malade (observation VI) les valeurs de l'insulinémie sont toujours restées dans les limites normales : de 6 à 22 µU/ml pour des glycémies allant de 0,20 à 0,65 g/l.

III. EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE ORALE

L'étude de la secrétion insulinique au cours de la charge per os en glucose a été réalisée chez cinq de nos malades ; nous avons inscrit dans le tableau suivant pour chaque cas, les taux glycémiques et insulinémiques de base, la valeur maximale de l'insulinémie dosée en cours d'épreuve, la glycémie correspondante et l'instant où ces données ont été enregistrées.

observation	glycémie à jeun g/l	insulinémie à jeun µU/ml	insulinémie max. µU/ml	glyc.correspondante g/l	temps mn
II	0,86	63	I93	I,30	30'
III	0,43	45	I63	0,91	30'
IV	0,40	32	430	I,00	30'
V	0,55	29	92	I,75	120 '
VI	0,35	33	42	I,00	60'

L'épreuve objective un hyperinsulinisme franc chez un malade (observation IV) : pic atteignant 430 µU/ml alors qu'une réponse insulinique normale ne dépasse pas I00µU/ml.

Chez deux autres patients l'élévation de l'insulinémie moins importante, est cependant pathologique : I93 et I63 µU/ml(observations II et III). En revanche l'insulinémie se maintient dans les limites normales $\leqslant$ 92 µU/ml dans les deux derniers cas (observations V et VI).

L'étude de la réponse insulinique à la charge en glucose a donc contribué à la mise en évidence d'un hyperinsulinisme trois fois sur cinq.

Pour PY, les résultats de l'insulinémie au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale ne seraient significatifs que dans 50 % des cas.

IV. TEST AU TOLBUTAMIDE I.V.

La stimulation des ilots langerhansiens par le Tolbutamide provoque, dans les conditions normales, un pic insulinique jamais supérieur à 200 µU/ml, cinq à dix minutes après le début de l'épreuve ; l'insulinémie diminue ensuite pour retrouver son taux de base vers la quarantième minute.

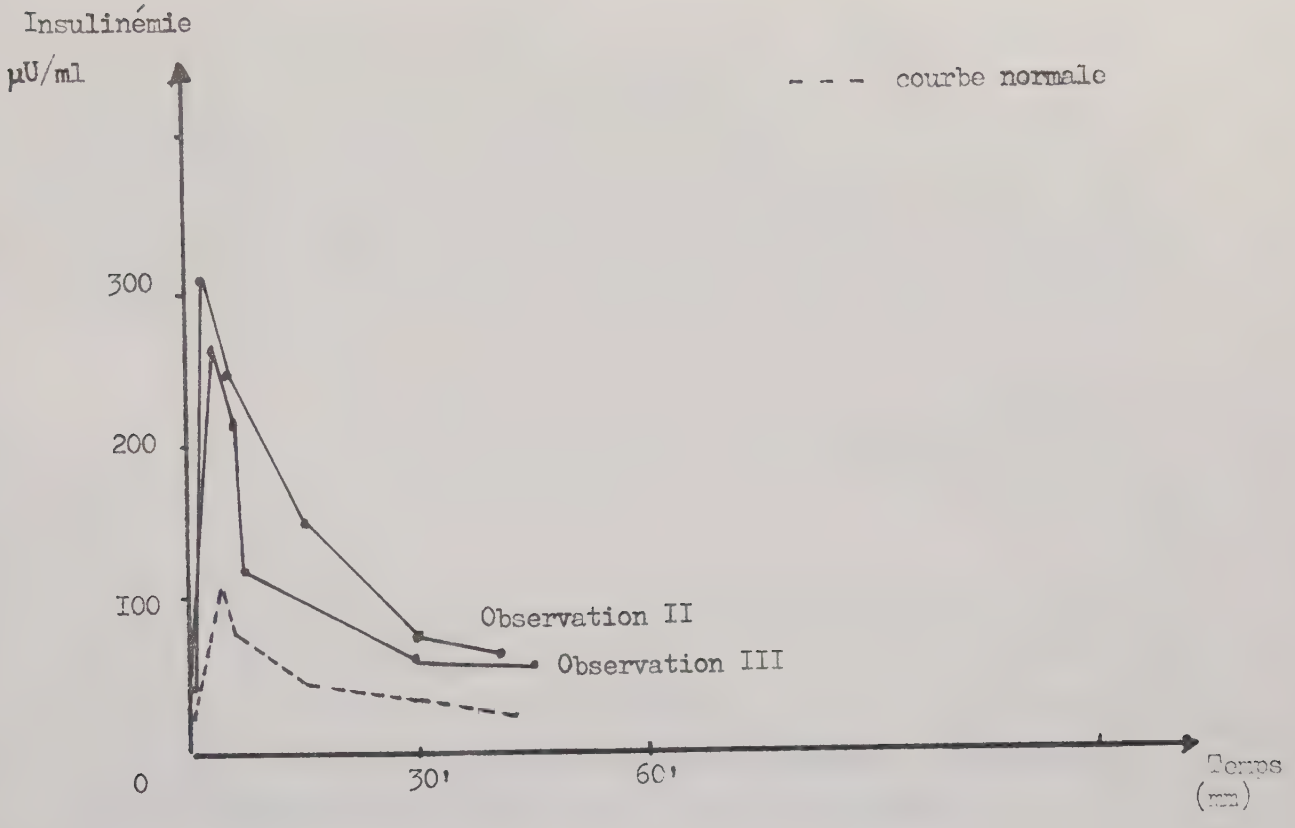
Une étiologie langerhansienne insulinosécrétrice est caractérisée par l'apparition d'un pic insulinique trés précoce et trés élevé, supérieur à 200 µU/ml ; on constate ensuite soit un retour au chiffre de départ, soit la persistance d'un taux insulinique élevé avoisinant I00 µU/ml.

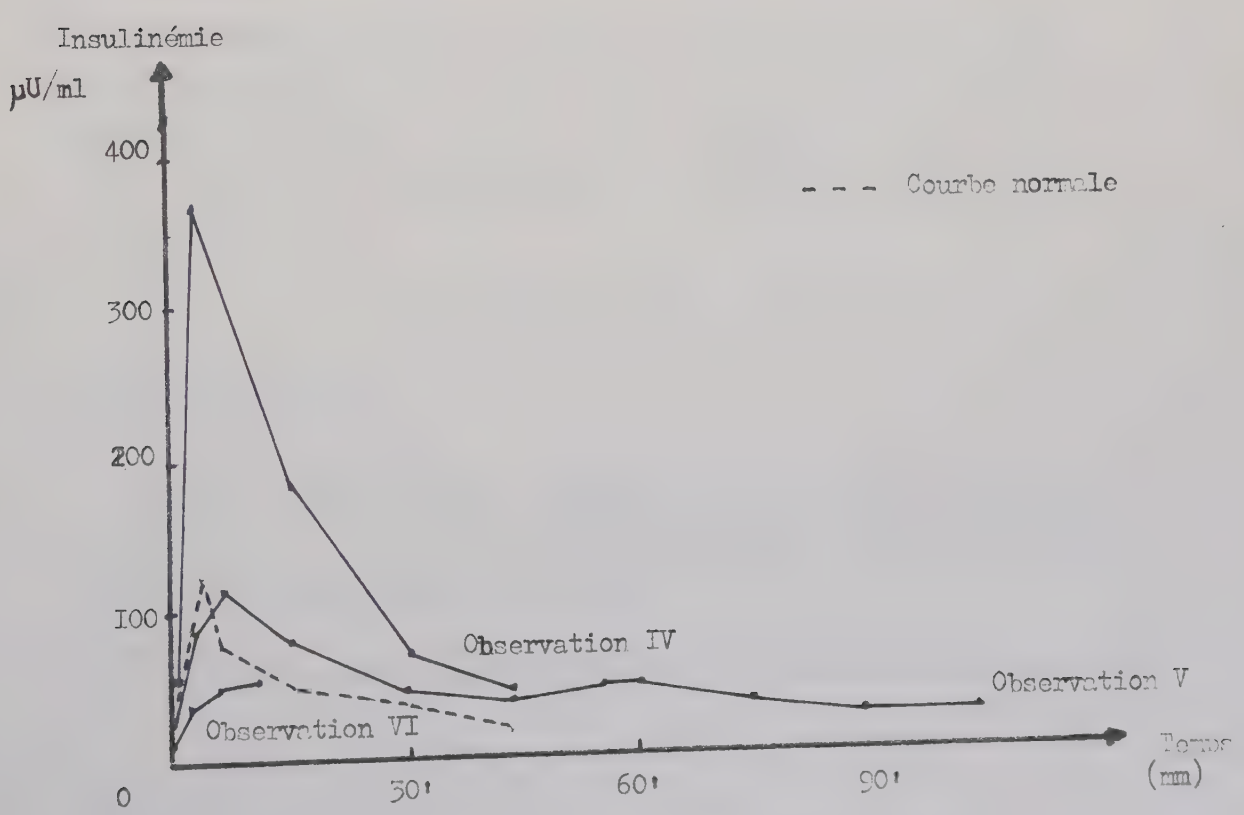
La secrétion insulinique au cours de l'épreuve a été étudiée chez cinq malades ; pour chacun d'eux nous avons inscrit dans le tableau suivant le taux de la glycémie et de l'insulinémie de base, l'instant où le pic insulinique a été noté, sa valeur et pour certains celle de la glycémie correspondante.

observation	glycémie à jeun g/l	Insulinémie à jeun µU/ml	Insulinémie maximale µU/ml	glycémie g/l correspondante	temps mn
II	0,92	40	303		2'
III	0,44	52	285		2'
IV	0,50	53	380	0,50	2'
V	0,60	29	II0		5'
VI	0,25	9	50	0,I0	I0'

Les résultats objectivent un hyperinsulinisme franc chez trois malades ; insulinémie atteignant 303 µU/ml (observation II) 285 µU/ml (ob-

TEST AU TOLBUTAMIDE I.V. : ETUDE DE L'INSULINEMIE





servation III) et 380 µU/ml (observation IV).

Dans un autre cas (observation V) le pic insulinique assez élevé reste cependant dans les limites supérieures de la normale (entre 100 et 200 µU/ml) puiqu'il ne dépasse pas 110 µU/ml mais la courbe doit être considérée comme pathologique du fait d'un retour au taux de base très retardé : persistance d'insulinémies trop élevées pour des glycémies basses : 62 et 57 µU/ml pour des glycémies à 0,25 g/l respectivement à 50 et 60 minutes.

Chez le dernier malade (observation VI), le chiffre insulinique à la dixième minute est normal en valeur absolue 50 µU/ml mais trop élevé pour une glycémie à 0,10 g/l.

L'étude de la réponse insulinique au Tolbutamide chez cinq malades nous est apparue intéressante dans tous les cas : trois fois les courbes sont caractéristiques d'un hyperinsulinisme, chez les deux autres, les réponses, bien que moins typiques présentent néanmoins des anomalies si l'on prend en considération l'évolution de la glycémie.

De nombreux auteurs ont insisté sur la nécessité de pratiquer des dosages d'insulinémie lors de cette épreuve:DE GENNES, GILBERT-DREYFUS, MARKS, SAMOLS. Des prélévements trés précoces, deux minutes après le début de l'épreuve, donneraient des résultats encore plus probants (KISSEL).

V. TEST AU GLUCAGON

Hormone hyperglycémiante secrétée par les cellules α des ilots langerhansiens, le Glucagon stimule indirectement l'insulinosecrétion en activant la glycogénolyse hépatique.

L'épreuve tente ainsi l'étude de deux phénomènes qui s'interfèrent

au niveau de la glycémie, d'une part la capacité glycogénolytique du foie d'autre part la dynamique de l'insulino-secretion.

La constatation d'une flèche hyperglycémiante après l'injection I.M ou I.V de I mg de Glucagon, à condition qu'elle atteigne au moins 50 % du taux initial, témoigne de réserves glycogéniques satisfaisantes et permet d'éliminer une hypoglycémie hépatique.

L'évolution de la glycémie au cours de l'épreuve, a été étudiée chez quatre de nos malades :

Observations	Glycémie initiale g/l	Glycémie maximale g/l
III	0,30	0,76
IV	0,30	0,85
V	0,55	I,40
VI	0,60	I,55

Dans tous les cas la réponse hépatique a été satisfaisante puisque l'élévation de la glycémie a toujours été supérieure à I00 % par rapport au chiffre de base. Une origine hépatique à l'hypoglycémie a donc pu être écartée chaque fois.

Néanmoins il semble que cette épreuve n'ait pas toujours une valeur formelle ; des réserves hépatiques ayant été trouvées également faibles dans les hypoglycémies prolongées quelle qu'en soit leur étiologie, une certaine prudence dans l'évaluation des possibilités de glycogénolyse parait devoir être observée.

Sur 25 épreuves effectuées chez des malades porteurs d'insulinome secrétant, rapportées par LAURENT, l'augmentation de la glycémie a atteint ou dépassé 0,50g/l I8 fois, soit dans 72 % des cas.

PY, lui, ne trouve que 60 % de résultats positifs : élévation de la glycémie supérieure à 50 % 9 fois sur I5.

L'exploration concommitante de l'insulino-secretion a été réalisée trois fois, nous avons inscrit dans le tableau suivant, pour chaque malade, les chiffres glycémiques et insuliniques de base, la valeur maximum de l'insulinémie au cours de l'épreuve ainsi que la glycémie correspondante.

Observations	taux de base		taux maxima	
	glyc. g/l	IRI µU/ml	IRI µU/ml	Glyc. g/l
IV	0,30	26	310	0, 85
V	0,55	28	39	I,40
VI	0,60	25	60	I,55

Nous n'avons mis en évidence un hyperinsulinisme que chez un seul malade (observation IV) : qui présentait un pic insulinique à 310 µU/ml. L'insulinémie dans les deux autres cas est restée dans les limites de la normale.

FLOYD et Coll. rapportent trois observations avec des résultats trés variables (pic insulinique de 23 à 1246 µU/ml).

Sur six cas, PY a obtenu une élévation de l'insulinémie au-dessus de 200 µU/ml quatre fois.

Pour LAURENT, la flèche d'insulinémie serait presque aussi caractéristique que celle obtenue au cours du test au Tolbutamide.

En définitive, le test au Glucagon ne peut infirmer le diagnostic d'hypoglycémie pancréatique mais il a l'intérêt de permettre l'élimination d'une cause hépatique ; ce rôle est certainement le moins discutable. Quant à sa valeur dans l'exploration de l'insulinosecretion, elle est beaucoup plus contestée et seuls les résultats positifs doivent être pris en considération.

VI. TEST A LA LEUCINE

Pour certains auteurs, le dosage de l'insulinémie au cours du test à la L.Leucine permettrait d'objectiver un hyperinsulinisme (pic supérieur à 50 µU/ml) dans un nombre de cas appréciable : BERSON et YALOW (82 %), FLOYD, FAJANS et CONN (87 %) SAMOLS et MARKS (100 %), PY (84 %).

Dans la seule de nos observations qui comportait une épreuve à la L.Leucine, l'insulinémie n'a pas été dosée.

Les investigations biologiques entreprises sur la notion d'accidents neuropsychiatriques à répétition, survenant à jeun ou après un effort se proposent de mettre en évidence une étiologie tumorale pancréatique. Mais la grande variété des réponses aux différentes épreuves dont nous disposons implique une démarche diagnostique très stricte.

L'organicité de l'hypoglycémie est confirmée par la constatation de glycémies basses, plusieurs fois inférieures à 0,50 g/l soit à jeun sous régime normal, soit, dans 90 % des cas, après l'institution du régime

restrictif de CONN ; ces deux examens,lorsqu'ils sont évocateurs, suffisent pour affirmer l'organicité. Les autres épreuves : hyperglycémie provoquée par voie orale, test au Tolbutamide I.V, test à la Leucine, apportent un argument supplémentaire lorsqu'elles sont positives, mais elles peuvent être mises en défaut.

La mise en évidence de l'hyperinsulinisme permet d'écarter les hypoglycémies organiques extrapancréatiques. Les dosages répétés de l'insulinémie à jeun sont souvent normaux ou sub-normaux en valeur absolue. Les épreuves dynamiques auxquelles on fait appel ne sont pas toujours évocatrices. Parmi celles-ci, c'est le test au Tolbutamide qui apporterait le plus fréquemment des arguments en faveur de l'hyperinsulinisme.

E X P L O R A T I O N R A D I O L O G I Q U E

Les manifestations cliniques et les résultats de l'exploration biologique permettent dans la majorité des cas, d'évoquer une hypoglycémie organique par hyperinsulinisme ; la constatation radiologique d'une tumeur pancréatique est la dernière étape du diagnostic.

Il ne faut guère compter sur la RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN SANS PREPARATION qui n'apporte aucun renseignement excepté dans les exceptionnelles tumeurs calcifiées signalées par MOSS et RHOADS ; les calcifications seraient alors plus grosses et plus localisées que celles des pancréatites.

LE TRANSIT GASTRO-DUODENAL peut dans certains cas, mettre en évidence une modification du cadre duodénal faisant suspecter une hypertrophie pancréatique. Des images anormales ont été signalées chez deux de nos malades.

Observation II : élargissement du cadre duodénal dont le bord interne était laminé, mise en évidence de deux empreintes : l'une au niveau de la portion verticale de la grande courbure de l'estomac, et l'autre sur le jéjunum.

Observation III : petite encoche et aspect enraidi du bord interne du deuxième duodénum.

- Actuellement la méthode de choix pour individualiser et préciser la topographie d'une tumeur insulaire est l'ARTERIOGRAPHIE SELECTIVE COELIAQUE ET MESENTERIQUE SUPERIEURE. La technique employée a été mise au point par SELDINGER en 1953, l'utilisation parallèle de nouveaux procédés permet dans certains cas d'améliorer la qualité de l'image : l'insufflation gastrique différencie les artéres gastriques des artères pancréatiques, la "soustraction" efface la surimpression dûe au tissus mous et osseux, l'injection de secrétine améliore le temps artériolaire.

Les critéres permettant le diagnostic de tumeur langerhansienne sont les suivants :

- au temps artériel : l'attention peut être attirée par réseau artériel péritumoral ; les artérioles nourricières de la tumeur ont parfois été décrites comme "nombreuses" (MADSEN) ou "tortueuses" (ROSH et BRET). Le refoulement d'une artére doit faire craindre une tumeur maligne.

- au temps artériolaire : la densité du réseau artériolaire avec la persistance de l'imprégnation des pédicules nourriciers de la tumeur contraste avec le reste du réseau pancréatique.

- au temps capillaire : apparait l'image la plus caractéristique avec accumulation du produit de contraste en une plaque opaque persistant pendant longtemps (I5 à 20 secondes souvent) alors même que la splénoportographie de retour apparait.

L'opacité tumorale, de petite taille, est habituellement arrondie, plus ou moins circonscrite par liseré clair et dans la majorité des cas homogène ; un défect au sein du parenchyme opacifié a cependant été décrit (LEGER).

La constatation de métastases hépatiques au temps parenchymateux permet d'affirmer la nature maligne de la tumeur.

L'artériographie pancréatique sélective a été tentée pour quatre de nos malades (observations N°II, IV, V, VI) :

- chez deux d'entre eux, les résultats étaient négatifs :
  - observation VI : artériographie coelio-mésentérique normale
  - observation IV : artériographie coeliaque négative, l'injection de la mésentérique supérieure n'a pas été possible.
- chez les deux autres, les clichés ont permis d'affirmer l'existence de tumeurs pancréatiques.

• Observation II : des modifications dans le trajet des artères localisent deux grosses tumeurs, l'une céphalique, l'autre caudale qui se révèleront bénignes à l'étude anatomopathologique.

- image d'encorbellement dessinée par les pancréaticoduodénales,
- soulèvement de l'artère splénique en une empreinte arciforme.

Notons que ces images de déplacement vasculaire sont inhabituelles dans le tableau radiologique des adénomes langerhansiens dont la taille est le plus souvent restreinte.

• Observation V : l'image est caractéristique : la tumeur est visualisée par une accumulation de produit de contraste en une petite tache à l'union du corps et de la queue du pancréas. Le calibre des deux ou trois vaisseaux dont elle est tributaire est normal.

Une localisation tumorale préopératoire a donc pu être réalisée grâce à l'angiographie chez deux malades, dont l'un était porteur de deux gros processus tumoraux ; par contre deux adénomes langerhansiens chez deux autres malades ont échappé aux investigations radiologiques.

C'est OLSSON en I963 qui publie la première observation d'adénome langerhansien découvert à l'artériographie, constatant une concentration de produit de contraste dans une zone bien définie de I5 mm de diamètre au niveau de la tête pancréatique.

Puis en I965, de nouvelles découvertes artériographiques de tumeurs pancréatiques insulinosecrétantes sont publiées dont deux par ROSCH et BRET, une par MEANEY et BUONOLORE et cinq par OLSSON.

Au fil des ans, la technique s'est améliorée et les progrés réalisés dans ce domaine ont augmenté la fréquence des résultats positifs, infirmant les prédictions que BOOCKSTEIN qui, en I968, estimait que seulement 20 % des tumeurs langerhansiennes pourraient être décelées à l'artériographie.

En effet, dès I969, l'estimation de la fréquence des artériographies positives s'élève à : 7I % des cas pour EPSTEIN, 86 % des cas selon ALFIDI pour lequel le chiffre de I00 % devrait être atteint.

En I970, le pourcentage des résultats concluants est évalué à 63 % par GRAY, 75 % par BOIJEN et MADSEN.MAC GARITY signale 80 % de résultats positifs en I971, tandis que ROBINS en I973 rapporte 56 % de succès sur une série de 40 tumeurs.

Ces toutes récentes données de la littérature font encore état d'un pourcentage non négligeable de résultats négatifs. Il apparait que certaines conditions anatomiques et anatomopathologiques peuvent être des obstacles à une localisation artériographique exacte :

La taille :

Bien que le diamètre des tumeurs pancréatiques insulinosecrétantes soit dans la majorité des cas (75 % selon MAC GARITY) compris entre 1 et 3 cm, il en existerait tout de même 6 % dont le diamètre ne dépasse pas 5mm (FLOQUET) ; ces dernières échappent certainement plus facilement aux investigations radiologiques. Néanmoins, des résultats positifs ont été obtenus dans de tels cas :

ROSCH : une tumeur de 5 mm,

GRAY : une tumeur de 4 mm,

TUGAYE et Coll. : un adénome de 4mm.

La vascularisation tumorale :

Une corrélation entre la vascularisation tumorale et la fréquence de la localisation angiographique est signalée par différents auteurs, les résultats allant de 24 à 60 % selon le degré de vascularisation (ROBINS). Mais des insulinomes hypovascularisés à l'histologie, et cependant bien individualisés à l'artériographie ont été rapportés (MEANY et BUONOLORE en I965, MADSEN en I970).

Le siège :

La notion classique d'un site préférentiel de l'adénome au niveau du corps et de la queue n'est pas confirmé. LEVIN, en particulier, à partir de 398 observations de la littérature trouve une répartition à peu prés égale dans les trois parties du pancréas.

La localisation des tumeurs ne parait pas influer significativement sur les constatations radiologiques. Certes, une statistique de ROBINS établissant la fréquence des localisations angiographiques selon la situation de 40 tumeurs donne les résultats suivants : 60 % pour les localisations céphaliques, 37 % pour les corporéales, et I7 % pour les caudales ; mais l'exactitude décroissante des résultats peut être attribuée à la différence de taille, le diamètre moyen des tumeurs de la tête, du corps, et de la queue étant respectivement de I4,I, 12,8 , et 8 mm.

Dernière étape du diagnostic de tumeur langerhansienne insulino-secrétante, l'artériographie coelio-mésentérique est d'un réel intérêt lorsqu'elle est positive puisqu'elle confirme l'existence tumorale et permet une localisation pré-opératoire appréciable pour le chirurgien, et éventuellement montre l'existence de métastases hépatiques témoins de la nature maligne de la tumeur. Mais des réserves doivent être faites quant à l'importance à accorder à cet examen complémentaire : quelques images faussement positives ont été décrites, elles sont le fait d'une rate aberrante, rare hémangiome pancréatique, nodule lymphoïde hyperplasique (MELUYN), ulcère duodénal (DEUTSH), mais c'est surtout la fréquence des résultats négatifs qui fait les limites de l'artériographie coelio-mésentérique.

L'absence d'image angiographique pathologique ne peut infirmer le diagnostic émis sur la clinique et la biologie, les investigations radiologiques ne devant être entreprises que dans l'espoir d'obtenir des informations complémentaires.

LA SCINTIGRAPHIE PANCREATIQUE à la méthionine marquée au sélénuim a pu révéler des adénomes, mais cette technique est réservée à des services Spécialisés et sa pratique est encore peu répandue. En fait son intérêt parait limité puisqu'elle ne visualise que des tumeurs d'un volume appréciable.

TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS PARACLINIQUES EFFECTUEES CHEZ NOS SIX MALADES { + Epreuve caractéristique ; - Epreuve négative

Observations	Glycémie à jeun g/l	Insulinémie à jeun µU/ml	Régime de Conn	HGPO		Test au Tolbutamide		Test au Glucagon		Test à la Leucine (glycémie)	Artériographie
				glyc. g/l	IRI µU/ml	glyc. g/l	IRI µU/ml	glyc. g/l	IRI µU/ml		
I	0,38 à 0,40		+	normale		+					
II	0,64 à 0,92	⩽ 63		normale	↗	+	sub normale				+
III	< 0,60	⩽ 52	+	diabète chimique	↗	+ −	↗↗	+		+	
IV	0,30 à 0,50	⩽ 0,53	+	+	↗↗	+ −	↗↗	+	↗		—
V	0,54 à 0,94	⩽ 0,29	+	+	normale	+	±	+	normale		+
VI	0,32 à 0,90	⩽ 0,33	+	+	normale	+	±	+	normale		—

CONDUITE THERAPEUTIQUE

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical est sans conteste la solution la plus satisfaisante puisqu'elle vise à une résection radicale de la tumeur responsable des désordres cliniques et biologiques. Il devra être le plus précoce possible pour éviter la constitution de lésions cérébrales durables, par la répétition des accès hypoglycémiques.

Si l'intervention est envisagée chaque fois que l'état du malade le permet, sa réalisation n'en est pas moins souvent délicate. Même dans les cas où les tests biologiques comportant des dosages d'insuline plasmatique ont pu mettre en évidence un hyperinsulinisme, l'identification de la tumeur n'est pas toujours aisée : l'artériographie coelio-mésentérique, nous l'avons vu, est, à l'heure actuelle, loin de pouvoir localiser à coup sûr toutes les tumeurs pancréatiques.

La chirurgie même envisagée avec la quasi certitude de l'existence d'une tumeur langerhansienne pose souvent, à ventre ouvert, des problèmes dont la solution n'est pas aisée.

Outre l'obésité fréquente de ces malades, les conditions anatomiques rendent compte des difficultés opératoires qui peuvent être rencontrées : l'adénome est trés souvent de petite taille (1 à 2 cm de diamètre, parfois moins), il peut être profondément enfoui dans le parenchyme ou situé dans une zone de pancréas difficilement explorable (en particulier le petit pancréas de Winslow).

La fréquence des adénomes multiples n'est pas négligeable (10 à 15 %) et les localisations ectopiques existent (1 à 2 %) au niveau de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle, du foie, ou le long du pédicule de la rate.

CONDUITE OPERATOIRE :

La nécessité d'une large exploration (pancréas et loge pancréatique, péritoine régionnal, pédicules vasculaires voisins) s'impose dans tous les cas.

Deux types d'intervention sont à la disposition du chirurgien : soit l'énucléation simple de la tumeur, soit la pancréatectomie partielle plus ou moins élargie. Le choix est conditionné par les constatations de l'exploration : ou la tumeur a été repérée ou bien elle reste occulte.

I. La tumeur est repérée.

Ce premier cas serait le plus fréquent : 74,3 % selon STEFANINI. Les attitudes seront alors différentes selon que la tumeur siège dans la région céphalique du pancréas ou au contraire au niveau du segment corps-queue.

1) Tumeur corporeo-caudale.

La répartition des adénomes étant sensiblement identique dans les différentes portions du pancréas, 2/3 d'entre eux siègent dans le segment corps-queue. Deux solutions ont été envisagées : l'énucléation ou l'hémipancréatectomie gauche ; chacune a ses adeptes.

- L'énucléation simple de l'adénome est une opération rationnelle, facile à réaliser quand celui-ci est bien encapsulé et superficiel. Les résultats sont en général spectaculaires : 84 à 85 % de succès d'après MALLET-GUY et PRIESTLEY.

Cette technique a été réalisée chez une de nos malades (observation N°V) : la localisation artériographique corporéo-caudale correspondait aux constatations faites à ventre ouvert.

- Cependant, arguant les risques d'hémorragie et de fistules post opératoires (BREIDHAL insiste sur ce risque qu'il nota 20 fois sur 48) bon nombre d'auteurs dont PATEL, CORMIER, FILIPI, lui préfé-

rent la pancréatectomie gauche qu'ils justifient par la possibilité de découverte d'autres adénomes sur la pièce d'exérèse. HUGUET, quant à lui, signale deux abcès sous phréniques, un faux kyste nécrotique et une fistule pancréatique après ce type d'intervention.

La pancréatectomie gauche est particulièrement indiquée dans certaines conditions anatomiques : tumeur profondément située, au contact de canaux pancréatiques ou de vaisseaux importants, tumeur fixée ou mal encapsulée ; l'absence de plan de clivage doit d'ailleurs faire redouter la malignité. Elle est parfois complétée par une splénectomie.

Un de nos malades (observation N°II) qui présentait une tumeur caudale de la taille d'une mandarine a bénéficié d'une pancréatectomie caudale avec une splénectomie complémentaire.

2) Tumeur céphalique.

Les conditions anatomiques rencontrées au niveau de la tête du pancréas (présence de canaux, des arcades artérielles, du cholédoque) rendent la chirurgie de cette région trés délicate. La conduite dépendra le plus souvent de l'âge du malade, de son état et de la profondeur de la tumeur.

- Certains auteurs restent attachés à l'énucléation quand il s'agit d'un adénome superficiel (CORMIER, FILIPI, HUGUET) ; une statistique récente (1973) de STEFANINI portant sur 149 auteurs estime que 76 % d'entre eux sont favorables à l'énucléation.

L'énucléorésection a été pratiquée avec succès chez deux de nos malades (observations N°I et III) qui toutes deux, présentaient un adénome céphalique bien encapsulé et en plein parenchyme, l'un à quelques mm du bas cholédoque (observation N°I) et l'autre dans l'angle D_2 D_3 à distance de la papille et du canal de Wirsung (observation N° III)

- D'autres comme PATEL la rejettent préférant plutôt une duodénopancréatectomie céphalique lorsqu'il s'agit d'un sujet jeune ou

l'abstention chirurgicale et le traitement hyperglycémiant par le Diazoxide chez le sujet âgé et l'obèse.

La tumeur céphalique de la taille d'une orange découverte dans l'observation N°II, a été enlevée au cours d'une duodénopancréatectomie céphalique.

II. La Tumeur est occulte.

Malgré une exploration minutieuse du pancréas et des régions avoisinantes, la tumeur peut ne pas être découverte et le pancréas apparaitre normal : 25, 7 % des cas d'après l'enquête de STEFANINI.

— Le recours à des biopsies étagées du pancréas ont été proposées visant à mettre en évidence par l'étude histologique extemporanée le taux respectif de cellules α et β du parenchyme pancréatique : certains auteurs dont HULTQUIST ayant montré une multiplication des cellules α dans le parenchyme avoisinant l'adénome ; cette prolifération serait réactionnelle à la surproduction d'insuline par la tumeur qui serait ainsi localisée. En fait ces résultats sont trés inconstants, SENDRAIL a même décrit des cas où les cellules β prédominaient et ces biopsies répétées sont de peu d'intérêt.

— La pancréatectomie gauche corporéo-caudale étendue jusqu'à la veine porte a été admise par de nombreux auteurs (dont LEGER et PATEL) qui estiment à 66 % les chances d'enlever la tumeur compte tenu de la répartition des adénomes dans le pancréas. D'autre part, ils soulignent qu'en présence d'une adénomatose (situation assez rare puisqu'évaluée à 2 % des cas) la pancréatectomie de réduction peut amener la régression des accidents hypoglycémiques.

Chez l'un de nos malades (observation N°VI) l'exploration chirurgicale était négative, une splénopancréatectomie gauche poussée à droite jusqu'à la veine porte a permis l'exérèse d'un nésidioblastome.

— L'exérèse successive de tranches de pancréas de la gauche vers la droite avec étude anatomopathologique extemporanée a été rejetée par certains dont PATEL et CORMIER qui insistent sur la longueur du procédé qui n'est pas sans danger ni infaillible puisque la méconnaissance d'un tout petit adénome est toujours possible.

Actuellement cette technique parait être utilisée assez largement.

Une étude de STEFANINI rassemblant 1067 cas de tumeurs langerhansiennes provenant de séries de 149 auteurs, met en évidence la fréquence des localisations céphaliques des insulinomes occultes :

Insulinomes	
Repérables	Occultes
Tête : 35 %	Tête :54 %
corps : 30 %	corps : 20 %
queue : 34 %	queue : I4 %
ectopiques : 1 %	non trouvés : 12 %

La grande majorité des auteurs actuels insistent sur l'intérêt de la résection progressive en partant de la queue jusqu'à 90 à 95% du pancréas : la conduite étant guidée non seulement par les résultats histologiques extemporanés mais aussi par les dosages de la glycémie en cours d'intervention.

Le dosage per-opératoire de la glycémie a été préconisé par MAC MILLAN et SCHEIBE en I95I puis GETZEN et SODE en I967. Plusieurs auteurs l'ont utilisé depuis. Leurs expériences ont permis de mettre en évidence un pic hyperglycémique relativement précoce, dans les trente minutes suivant l'ablation du tissu tumoral. L'élévation de

la glycémie serait en moyenne de 0,40 g/l par rapport au taux glycémique moyen de la demi-heure précédant l'exérèse tumorale (SCHNELLE et Coll.).

Pour réaliser ce dosage plusieurs techniques ont été proposées :

- les bandelettes réactives à la glucose-oxydose (Dextrostix) sont faciles d'emploi mais peu sensibles

- l'auto-analyseur Technicon demande une latence de 7 mn avant de fournir les résultats.

- le glucosimètre à la glucose-oxydase serait le procédé le mieux adapté (BISMUTH).

Plusieurs observations dans lesquelles un pic hyperglycémique a été noté dans les trente minutes suivant l'exérèse d'un adénome langerhansien ont été rapporté récemment : BISMUTH : une observation avec un pic trés élevé de 5,80 g/l, LANDOR et Coll. : deux observations (élévation de 0,25 et 0,50 g/l) SCHNELLE et Coll : six observations (chez l'un des malades, la glycémie non modifiée après l'énucléation d'un premier adénome s'est élevée après l'exérèse de la queue et du corps du pancréas, la pièce opératoire comportait six autres adénomes).

LEGER et MOULLE ont fait les mêmes constatations chez deux malades (élévation de 0,35 et 0,45 g/l) mais ils soulignent surtout une élévation discréte de la glycémie après incision et avant tout geste sur l'adénome.

STEFANINI, dans une enquéte portant sur 27 cas où le dosage continu per opératoire de la glycémie a été pratiqué fait état de 82 % de résultats positifs.

Des prélévements ont été effectués chez trois de nos malades (observations III, V, et VI) mais dans aucun cas nous n'avons noté de modification de la glycémie.

Le dosage per opératoire de la glycémie est une méthode séduisante puisqu'elle apporterait la certitude de l'ablation de la totalité

du tissu tumoral ; mais accorder une valeur formelle à l'élévation de la glycémie parait néanmoins prématuré à l'heure actuelle.

Pour interpréter valablemeмt les résultats il faudrait avoir la certitude de maintenir constant le débit de la perfusion glucosée administrée au malade dès le début de l'intervention.

Les valeurs de l'insulinémie plasmatique ne sont pas d'un grand secours, puisque leur dosage ne peut confirmer qu'à posteriori les modifications de la glycémie.

— Enfin dans ces cas de tumeurs occultes, une dernière attitude préconisée par MENGOLI et LE QUESNE est celle de l'abstention momentannée de toute exérèse ; un délai d'une année ou plus permettrait à la tumeur de se développer et de devenir palpable lors d'une réintervention. Entre temps un traitement par le Diazoxide assurerait la prévention des accidents hypoglycémiques.

La difficulté de la localisation per opératoire des insulinomes explique qu'un certain nombre d'entre-eux restent en place. Selon STEFANINI la tumeur serait repérée dans 76,3 % des cas aucours de la première intervention, 11 % des cas au cours de la seconde intervention et 5,7 % des cas lors des interventions suivantes tandis que 7 % des tumeurs ne seront mise en évidence qu'à l'autopsie.

C'est la répétition des accidents hypoglycémiques qui amènent à des réinterventions souvent mutilantes (23 % des cas selon STEFANINI).

RISQUES OPERATOIRES :

Ils sont fonction du type d'intervention réalisée. L'énucléation simple et la pancréatectomie gauche sont les moins dangereuses (5,5 à 5,7 % de mortalité opératoire), alors que la pancréatectomie sub totale et la duodénopancréatectomie céphalique comportent un risque élevé (20 à 26,6 %).

Notons que dans l'observation N°VI, le malade est décédé dans un tableau d'hémorragie foudroyante après désunion d'une anastomose pancréatico gastrique qui s'était avérée nécessaire après énucléation d'un nodule céphalique.

Les causes de mortalité opératoires les plus fréquentes sont les pancréatites aigües (37 %) et les péritonites (23 %) puis viennent les affections respiratoires (14 %) les hypoglycémies 5 %, les hémorragies (4 %) et le coma hépatique (métastases) 4 %.

COMPLICATIONS POST - OPERATOIRES :

Les hémorragies, les fistules pancréatiques, et les pseudo-kystes pancréatiques surviendraient surtout après énucléation, tandis que la pancréatite aigüe est plus fréquente après une pancréatectomie gauche ou une duodénopancréatectomie céphalique.

Enfin, la survenue d'un diabète durable est possible, et surtout le fait des pancréatectomies subtotales et totales. Une réaction hyperglycémique passagère, parfois accompagnée de glycosurie a été constatée par de nombreux auteurs (dont VAGUE, DEROT, LEGER).

T R A I T E M E N T M E D I C A L

L'exérèse de la tumeur langerhansienne est sans conteste la solution la plus satisfaisante ; mais lorsque la sanction chirurgicale ne peut être entreprise du fait du volume tumoral, de la multiplicité des métastases en cas de tumeur maligne, ou du terrain déficient (âge, obésité, insuffisance respiratoire...) la mise en route d'un traitement médical s'impose. De même la réapparition d'accidents hypoglycémiques aprés une première intervention laissant en place une tumeur occulte est une éventualité où le recours à une thérapeutique médicale paraît sage et préférable aux risques d'une intervention itérative.

Aux moyens classiques sur lesquels nous ne nous attarderons pas : diététique, corticothérapie, glucagon, sont venues s'associer deux drogues hyperglycémiantes le Diazoxide et la Streptozotocine.

LA DIETETIQUE

Elle doit fournir une ration calorique suffisante. Deux types de régime sont conseillés selon l'allure de la courbe glycémique lors de l'épreuve orale de charge en glucose ; une alimentation pauvre en glucides, hyperprotidique et discrètement hyperlipidique est souhaitable si la courbe est superposable à celle rencontrée dans les diabètes chimiques tandis qu'un régime hyperglucidique est conseillé lorsque la courbe d'hyperglycémie provoquée est plate.

Dans tous les cas, le fractionnement des repas en 4 ou 5 prises est indispensable.

LA CORTICOTHERAPIE

A doses moyennes ou fortes, elle a été longtemps utilisée mais ses effets secondaires en limitent l'emploi prolongé.

LE GLUCAGON

L'action hyperglycémiante du glucagon résulte, nous l'avons vu, de la stimulation qu'il induit sur la glycogénolyse hépatique. Son efficacité permet la correction d'urgence des accidents hypoglycémiques aigus mais sa durée d'action clinique est brève et son utilisation en traitement continu nécessite de fréquentes recharges sucrées si l'on veut éviter un épuisement des stocks glycogéniques hépatiques.

La forme retard (glucagon-zinc) parait avoir les mêmes inconvénients , en témoigne son apparente inefficacité nocturne signalée par VACHON et Coll.

Cette médication ne résoud donc pas de manière absolument satisfaisante le problème des hypoglycémies pancréatiques.

LE DIAZOXIDE

Synthétisé en I961 par RUBIN et Coll., le DIAZOXIDE est une benzothiadazine d'abord expérimentée pour son action hypotensive. Par la suite ce sulfamide s'est révélé avoir d'autres effets, d'une part une rétention hydrosodée qui l'a fait abandonner dans le traitement de l'hypertension artérielle d'autre part une action hyperglycémiante mise à profit dans les hypoglycémies organiques.

Il est prescrit la première fois dans le traitement d'une hypoglycémie par DRASH et Coll. en I964 (hypersensibilité à la Leucine chez un enfant) ; les indications se sont ensuite étendues à de nombreuses variétés d'hypoglycémies en particulier aux atteintes tumorales : adénomes et carcinomes langerhansiens entre autres.

Nous avons utilisé cette médication chez deux de nos malades :

- Dans un cas (observation V), il s'agissait d'une solution d'attente avant la cure chirurgicale différée de deux mois et demi. Après une dose initiale de 300 mg par jour, la survenue rapide de troubles digestifs (anorexie, nausées) et d'oedème des membres inférieurs remontant aux genoux obligea à réduire à 200 mg par 24 h dès le 9e jour.

La glycémie trouvée entre 0,54 et 0,94 g/l (I0 dosages) avant le traitement ne s'est élevée que trés modestement sous Diazoxide : 0,64 à 0,95 g/l (7 dosages)

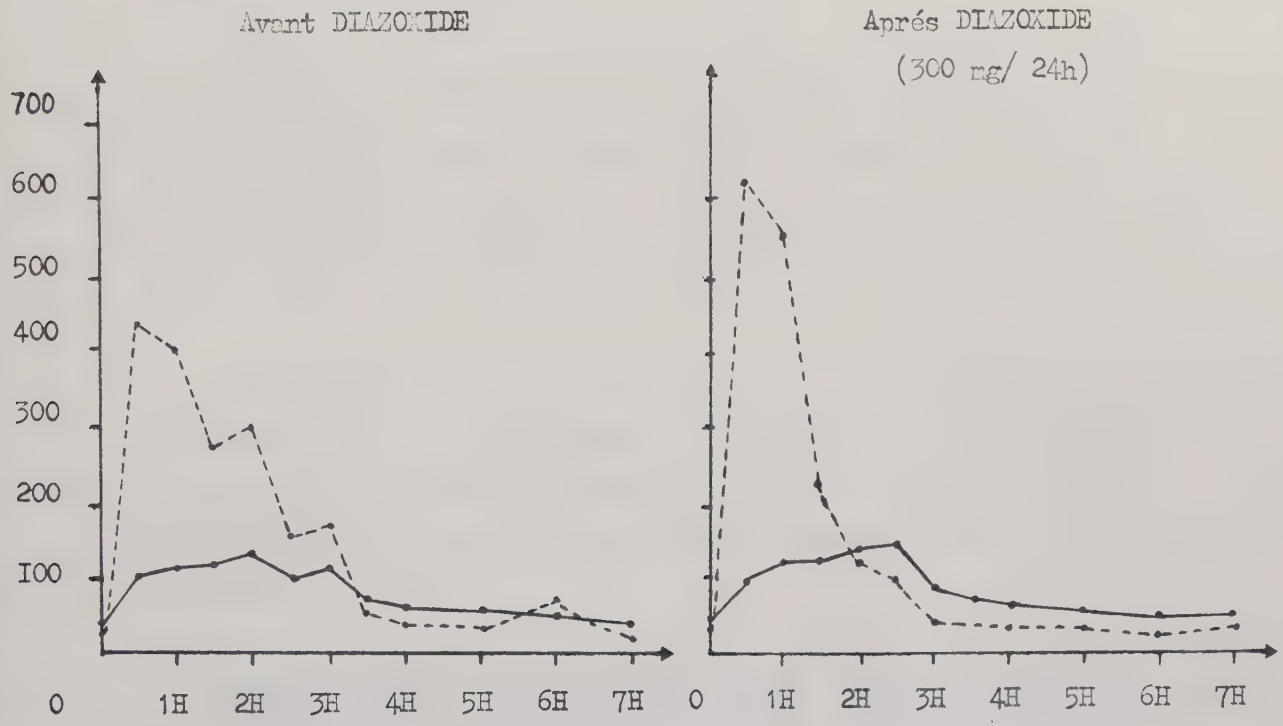
- Dans le deuxième cas (observation N° IV), la sanction chirurgicale ayant été refusée par le malade, un traitement par le DIAZOXIDE est institué dans l'espoir de diminuer l'apport hydrocarboné chez cet obèse.

Avec 200 mg par 24 h pendant 4 mois et demi (janvier à juin I973) les accidents hypoglycémiques sont réduits à quelques rares troubles psychiques le matin à jeun, mais les glycémies restent basses : 0,40 à 0,76 g/l. On conseille alors 300 mg par 24 h à partir du 5 juin I973. Depuis 20 mois qu'il a cette dose quotidienne, notre malade parait bien équilibré : la symptomatologie est absente, la survenue d'oedème des membres inférieurs a été vite jugulée par l'adjonction d'un diurétique, les glycémies oscillent entre 0,60 et 0,90 g/l (9 prélévements de juillet I973 à janvier I975).

Néanmoins lors d'une hyperglycémie provoquée orale datant de septembre I973 les courbes glycémiques et insuliniques sont sensiblement superposables à celles pratiquées avant traitement.

Observation n° IV

H G P O { - - - - I R I (µU / ml)
——— Glycémie (mg / I00 ml)



La plupart des auteurs qui ont eu recours à cette médication dans le traitement des tumeurs langerhansiennes bénignes ou malignes (LOUBATIERES, MARTER, DE GENNES) lui accordent une efficacité réelle tant sur le plan de la clinique qu'au niveau de la glycémie.

La réduction ou la disparition de la symptomatologie est notée par VACHON, LOYAU (recul : 2 ans), LINQUETTE (recul : 2 ans), SARIC (recul : 2 ans et 5 mois). DE GENNES constate dans le cas d'un adénocarcinome ainsi traité une raréfaction des accidents hypoglycémiques et une réduction de leur gravité pendant neuf mois de même qu'une régression de l'extension métastatique.

Notre observation N° IV est conforme à ces constatations puisque le malade mène une vie tout à fait normale depuis deux ans qu'il bénéficie de ce traitement.

La normalisation de la glycémie à jeun est signalée dans la majorité des observations rapportées dans la littérature en particulier celles de VACHON, DE GENNES, LOYAU, THERVET, LINQUETTE.

Nous avons fait la même constatation dans notre observation N°IV.

Les résultats concernant l'insulinémie sont beaucoup moins spectaculaires et plus inconstants. La diminution de l'insulinémie de base notée par WARTER, DE GENNES, LINQUETTE n'est pas retrouvée dans les observations de LOYAU et THERVET malgré une élévation de la glycémie.

Pour notre part, dans l'observation N°V : le cycle glycémique effectué huit jours après l'institution du Diazoxide met en évidence des chiffres insuliniques inférieurs à ceux notés avant traitement.

Quant aux épreuves stimulatives, elles n'objectivent pas toujours une modération dans la réponse insulinique : si celle-ci est diminuée dans les observations de FAJANS, SELTZER, MARKS et Coll., DE GENNES, elle n'est pas modifiée dans les cas rapportés par BLEICHER, ERNESTI, FIELD, TUCKER et LINQUETTE.

Dans notre observation n°IV, la courbe insulinique lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est sensiblement identique à celle constatée avant traitement.

Pour la majorité des auteurs (en particulier LOUBATIERES, MARIANI, RIBES, THERVET, LINQUETTE) les mécanismes des effets hyperglycémiants du diazoxide se situent à deux niveaux l'un pancréatique, l'autre extrapancréatique.

— Son action essentielle serait une inhibition directe de la libération d'insuline par les cellules β langerhansiennes : travaux de SELTZER, LOUBATIERES, PORTE, CREUTZFELDT.Des constatations cliniques et biologiques viennent étayer cette hypothèse d'une action pancréatique directe : en particulier la diminution de l'insulinémie constatée tant chez le sujet normal que chez les porteurs d'insulinome, à jeun ou après stimulation par le glucose, le tolbutamide ou le glucagon.

Néanmoins, nous l'avons vu, les modifications de l'insulinémie sous Diazoxide sont inconstamment retrouvées.

— L'hyperglycémie induite relèverait, en outre, d'un phénomène extra pancréatique : libération des catécholamines présentes dans la médullo surrénale ainsi que des réserves extrasurrénales de l'organisme. (LOUBATIERES, PORTE, TABACHNICK).

La posologie efficace est assez variable. La dose de 300 mg satisfaisante dans notre observation personnelle N°IV parait une dose moyenne (GOLDNER et BREICHER) ; mais certains auteurs sont montés plus haut : 400 à 600 mg/ 24 h dans le cas de MARKS, ROSE et SAMOLS, 500 à 600 mg / 24 h dans l'observation d'adénocarcinome de DE GENNES. A l'inverse, des posologies plus faibles ont conservé une réelle efficacité : ERNESTI a pu traiter un carcinome insulaire avec I75 mg/ 24 h et WARTER a obtenu des résultats satisfaisants sur un carcinome, aussi, avec I00 mg tous les trois jours.

La tolérance du Diazoxide est souvent limitée par la survenue d'incidents plus ou moins graves qui obligent parfois à une réduction des doses :

- La rétention hydrosodée constatée dès les premiers essais pharmacologiques est signalée en particulier par DE GENNES, GRABER, LOYAU, LINQUETTE, SARIC : Oedème des membres inférieurs le plus souvent, nous l'avons constaté chez nos deux malades, manifestations pulmonaires plus rarement (DE GENNES).

L'association avec un diurétique thiazidique permet dans la majorité des cas une regression rapide des oedèmes.

- les troubles digestifs, surtout lors des doses d'attaques sont souvent transitoires empêchant rarement la poursuite du traitement. Il s'agit d'épigastralgies, (LINQUETTE) d'anorexie, de nausées, de vomissements, (Observation N°V).

- des troubles hématologiques à type d'éosinophilie (WARTER), d'anémie, leucopénie, lymphocytose ou thrombocytémie ont été rapportés.

- L'apparition d'un hirsutisme a été constaté par plusieurs auteurs : KOBLENZER, WARTER (pilosité importante des membres inférieurs chez une femme à partir du 15e jour du traitement), SARIC (chez une femme 7 mois après le début du traitement).
En revanche de GENNES ne note aucune modification de la pilosité chez une femme qui y paraissait prédisposée en raison d'un hirsutisme post ménopausique.

Cet hirsutisme apparaitrait avec une fréquence égale dans les deux sexes (SARIC) d'autant plus rapidement que la posologie est plus forte. Aucune modification endocrinienne n'a jamais été notée.

- Différents autres incidents plus rares ont été rapportés : hyperuricémie transitoire, troubles cutanés, diminution de l'immunoglobuline G.

Toutes ces manifestations secondaires sont la plupart du temps transitoires ou vite jugulées par l'adjonction d'une thérapeutique adéquate ; un seul décès imputable au diazoxide a été rapporté par ROBB en 1969 ; après une dose de 600 mg/j depuis 4 jours, l'hyperglycémie, la rétention sodée et l'oligurie sévère ayant été les facteurs de cette évolution défavorable.

LA STREPTOZOTOCINE

Cet antibiotique extrait de streptomyces acromogènes parait inhiber la biosynthèse de l'insuline à doses faibles ; à doses fortes il serait capable de provoquer la nécrose des cellules langerhansiennes.

La dose préconisée est de I à 4 g toutes les trois semaines environ, en perfusion veineuse au cours de laquelle souvent le malade présente des troubles digestifs graves. L'existence d'une toxicite rénale et hépatique est reconnue.

MURRAY, LYON et Coll. ont obtenu une normalisation de la glycémie et une régression complète des métastases dans un cas de carcinome insulino-secrétant.

BLACKARD rapporte le cas d'une malade porteuse d'une tumeur insulaire maligne : avec une dose totale de 11,2 g répartie sur 5 semaines, la glycémie s'est normalisée, l'hépatomégalie a régressé et aucun accident hypoglycémique n'est survenu 5 mois après le début du traitement.

Les essais thérapeutiques concernant la Streptozotocine sont encore peu nombreux mais néanmoins encourageants.

ASPECTS

ANATOMO - PATHOLOGIQUES

I. ASPECTS MACROSCOPIQUES

Les tumeurs hypoglycémiantes du pancréas sont généralement de petite taille puisque 64 % d'entre elles ont un diamètre compris entre I0 et 50 mm avec un maximum de fréquence entre I0 et 20 mm (FLOQUET) ; les tumeurs malignes seraient plus grosses, leur diamètre étant supérieur à 50 mm dans 29 % des cas (contre 2 % pour les adénomes bénins).

Parmi les six tumeurs extirpées chez cinq de nos malades, quatre étaient de petite taille (observations I, III, V, et VI) tandis que les deux autres découvertes chez le même malade avaient un diamètre respectif de 70 et 75 mm (observation II).

Le plus souvent la tumeur est unique 83 %, mais on ne doit pas méconnaitre la possibilité de tumeurs multiples (I0 %) ou d'une adénomatose diffuse (7 %). Nous avons, pour notre part découvert deux tumeurs chez le même malade (observation N°II).

Une répartition égale des tumeurs langerhansiennes dans les différents segments du pancréas (tête, corps, queue) est admise par la majorité des auteurs actuellement. La tumeur peut être intra glandulaire ou affleurer à la surface du parenchyme. Quant aux localisations ectopiques (1 %), elles seraient le plus souvent susmésocoliques (estomac, duodènum, jéjunum, épiploon.).

Chez nos cinq malades opérés, nous avons découvert trois tumeurs céphaliques (observations I, II, III) une corporéale (observation V) et deux caudales (observations II et VI).

Splénique ou ovoïde, la tumeur peut apparaitre bien encapsulée et facilement énucléable ; dans d'autres cas, la capsule se limite à une zone de la tumeur ou bien est absente. La palpation révèle

une consistance dure ou renitente, rarement molle.

La coupe met en évidence un tissu charnu, homogène, rougeâtre ou gris violacé, parfois blanchâtre s'il est remanié par une sclérose importante ; dans certains cas, la fibrose apparait comme le constituant prédominant.

II. ASPECTS HISTOLOGIQUES

Les tumeurs insulinogènes du pancréas sont de type endocrine, elles sont composées de cellules granulaires disposées autour de capillaires. L'architecture cellulaire réalise trois aspects classiques :

- l'aspect massif, le plus évocateur reproduit la structure de l'ilot langerhansien : nappes d'éléments cellulaires juxtaposés, segmentés par de nombreux sinusoïdes soutenus par une fine trame de réticuline. Les cellules polygonales ont un noyau central, leur polarité secrétoire n'est pas évidente.

- L'aspect en "rosette" est plus rare. Il résulte de l'orientation radiaire des cellules autour d'une cavité centrale. Les cellules sont volontiers centrales et leur noyau est rejeté vers les axes conjonctivo-vasculaires.

- L'aspect trabéculaire est le plus fréquent. Les travées sont séparées par du tissu conjonctif et des vaisseaux. Les cellules centrales sont polygonales, celles qui bordent les travées s'allongent.

Ces trois aspects histologiques s'intriquent au sein d'une même tumeur ; la fibrose, des remaniements vasculaires une nécrose focale ou la présence d'éléments pancréatiques exocrine peuvent modifier les aspects.

CRITERES DE MALIGNITE

Les difficultés de faire la preuve du caractère bénin ou malin des tumeurs insulaires hypoglycémiantes impliquent des réserves pronostiques de principe.

Comme au niveau d'autres tumeurs endocrines, des signes histologiques de malignité sont arborés par les tumeurs : absence de capsule vraie, envahissement du parenchyme de voisinage, anomalies nucléaires et mitotiques ou même embols vasculaires à distance.

La fragilité de ces critères de malignité est bien connue. Sur 48 cas de PORTER et FRANTZ, douze présentaient tous des signes histologiques de malignité, une seule récidive a été constatée au bout de huit ans, sans métastase ; et sur les I8 cas de HOWARD et SHOLTZ à la Mayo-Clinic, seulement deux présentaient une dissémination métastasique.

L'envahissement lymphatique serait par contre significatif mais il est exceptionnel (FLOQUET) ; l'envahissement régional est d'emblée suspect puisqu'il s'accompagne de métastases dans 67 % des cas.

Selon LAURENT, 27 % de ces tumeurs seraient surement ou probablement malignes avec 69 % de métastases.

En définitive, la seule preuve évidente de malignité est la constatation de métastases, en général, et avec la même fréquence, ganglionnaires ou hépatiques.

Une classification schématique de ces tumeurs, selon leur potentiel évolutif peut différencier :

-des tumeurs sûrement bégnignes : bien limitées, sans destruction vasculaire ni anomalie mitotique ou nucléaire ; ce fût le cas de deux de nos observations (N° III et V).

- tumeurs suspectes , sans capsule, mal limitées avec envahissements vasculaires, anomalie cellulaire. C'est l'évolution qui apportera un argument formel dans un sens ou dans l'autre. De telles constatations ont été faites chez trois de nos malades : dans l'observation N°I, la capsule irrégulière est pénétrée par des noyaux néoplasiques de plus un certain degré de désorganisation structurale d'anisocytose et d'anisocaryose a été décrit. Dans l'observation II, des cordons tumoraux qui ont rompu la capsule obligent à quelques réserves. Quant au troisième malade (observation VI) sa tumeur dépourvue de capsule refoule et dissocie le parenchyme voisin ; la longue évolution de la maladie 5 ans ½ plaidait en faveur de la bégninité.

- tumeurs sûrement malignes puisque s'accompagnant de métastases, la dissémination métastasique constituant actuellement le seul critère certain de malignité.

III. ACTIVITE SECRETOIRE DE LA TUMEUR

Après l'identification par STEINER et Coll. en 1967 d'un probable précurseur de l'insuline, la proinsuline, des études biochimiques et radio-immunologiques ont tenté de doser cette substance dans le sang circulant : chez le sujet normal le taux de proinsuline circulante serait inférieur ou égal à 25 % de l'insulinémie totale à jeun (SHERMAN, MELANI, GORDEN) alors qu'une élévation du taux de proinsuline a été notée chez des sujets porteurs d'une tumeur langerhansienne insulino-secrétante (GORDEN, GUTMAN, MELANI, SHERMAN, CREUTFELDT).

Les analyses BIOCHIMIQUES des extraits de pancréas normal et d'insulinome ont montré que la majorité des cellules tumorales contenaient beaucoup moins d'insuline que les cellules β normales (FLOYD PI-SUNYER, STEINKE), la même constatation a été faite dans 29 des 30 insulinomes étudiés par CREUTZFELDT. En revanche le contenu tumoral en proinsuline a été trouvé, à plusieurs reprises, supérieur à celui du pancréas normal (GORDEN, MELANI, CREUTZFELDT).

En outre, les divergences IMMUNO-HISTOLOGIQUES ont été constatées entre : l'insuline du pancréas normal et l'insuline contenue dans les tumeurs (ARNOLD et Coll.).

Les signes d'activité secretoire des cellules β langerhansiennes sont recherchées par les COLORATIONS SELECTIVES qui se proposent d'identifier l'insuline intracellulaire. Les deux plus utilisées sont celles au D.D.D. de BARNETT et SELIGMAN et celle de GOMORI à la fuchsine paraldenyde après oxydation des ponts

Si les cellules β du pancréas normal se colorent constamment, la possibilité d'une absence de coloration signalée sur des cas isolés par SENDRAIL, WAJNER puis LEUNG, PLAUCHU a été confirmée par CREUTZFELDT et Coll. dans une étude histochimique portant sur 28 insulinomes : quelques résultats positifs mais avec une réaction rarement aussi intense que celles des cellules β normales, le plus souvent, seul le pôle capillaire des cellules tumorales se colorait ; un certain nombre de cellules tumorales n'ont pas pris le colorant.

Une corrélation entre la diminution ou l'absence de coloration des cellules tumorales et les données biochimiques a été évoquée par CREUTZFELDT : l'intensité de la coloration serait proportionnelle à la quantité d'insuline et inversement proportionnelle à la quantité de proinsuline contenue dans la cellule tumorale.

LES ASPECTS ULTRA STRUCTURAUX témoignent d'une certaine activité secretoire en identifiant des granmulations secrétoires dans les cellules.

La polarité secrétoire, la formation de grains de grains de secretion et leur excretion dans les espaces perivasculaires sont ceux des cellules β du pancréas endocrine normal (GREIDER, ELLIOT, THUERRY, BADER puis LEUNG).

La majorité des cellules tumorales contiennent des grains secretoires identiques à ceux observés dans les cellules β normales (THIERY, CREUTZFELDT) ; ils se présentent sous deux aspects qui évoquent une maturation progressive:

- masse dense cernée par un sac membraneux entourant un espace clair,

- ou masse pâle avec un espace la séparant de la membrane limitante restreint ou absent.

Pour certains, les adénomes langerhansiens se caractérisent par une majorité de cellules β peu différenciées et de grains immatures (FLOQUET, THIERY, LEUNG) ; les quelques cellules différenciées, elles-même ne contiendraient que rarement des granulations matures (LEUNG).

Ces constatations ont soulevé plusieurs hypothèses : la rapidité de l'activité secretoire ne permettrait pas aux grains élaborés d'acquérir leur forme définitive (LEUNG) à moins que les grains immatures soient la conséquence d'une perturbation dans la synthèse de l'insuline à partir de son précurseur la proinsuline (HAZ ARD) ou dans la capacité de stocker l'insuline (MARKS, FLOYD).

En outre, CREUTZFELDT décrit des grains atypiques également observés dans d'autres tumeurs endocrines : ils sont habituellement plus petits et leur membrane est parfois invisible. Une étude ultrastructurale de 28 insulinomes a permis à cet auteur de distinguer des cellules contenant :

- des granulations typiques, identiques à celles des ilots langerhansiens normaux : I3 fois
- des granulations typiques et atypiques 7 fois
- des granulations atypiques 4 fois
- enfin, des cellules dépourvues de granulation 4 fois. Ce dernier type cellulaire contenait les quantités de proinsuline les plus importantes.

Le rôle physiologique ou pathologique de cette substance à activité "proinsuline-like" est encore incomplétement élucidé. Les données histochimiques, immunohistologiques, et ultrastructurales s'accordent néanmoins pour étayer l'hypothèse d'une capacité de stockage insulinique plus ou

moins diminuée dans la plupart des cellules tumorales (CREUTZFELDT).

Cette incapacité à stocker l'insuline qui semble être l'anomalie fonctionnelle majeure des insulinomes, permet d'expliquer des décharges inappropriées d'insuline même en l'absence de stimulations physiologiques.

IV. A S S O C I A T I O N S T U M O R A L E S

. ADENOME LANGERHANSIEN ET AUTRE TUMEUR PANCREATIQUE

La coexistence d'un adénome langerhansien avec une tumeur insulaire responsable d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON a été décrite.

ZOLLINGER et ELLISON relèvent parmi leur 75 cas de syndrome de ZOLLINGER six hypoglycémies.

DEBRY et LAURENT notent un hyperinsulinisme dans I6 observations parmi 253 syndromes deZOLLINGER - ELLISON provoqués par des tumeurs insulaires identifiées ; encore faut-il faire quelques réserves quant à la réalité de ce syndrome pour plusieurs des I6 cas.

En fait si la réalité de cette association est vraisemblable, elle n'en reste pas moins peu fréquente puisqu'elle ne représenterait que 2 % des hyperinsulinismes par tumeurs des ilots langerhansiens et 6 % des syndromes de ZOLLINGER - ELLISON.

. ADENOME LANGERHANSIEN ET TUMEUR EXTRA PANCREATIQUE

1) Polyadénomatose

Depuis longtemps on a décrit chez un même malade la possibilité d'adénome langerhansien associé à des adénomes de l'hypophyse, des parathyroïdes, et plus rarement de la cortico-surrénale et de la thyroïde.

DEROT et ASSAN en ressencent seulement 200 cas en 1968.

La coexistence d'une tumeur d'une autre glande endocrine rare avec un adénome pancréatique unique (5,2 %), serait plus fréquente en cas d'adénomes multiples (23,6 %) selon DEBRY et LAURENT.

Le caractère familial des polyadénomatoses est souligné par plusieurs auteurs qui évoquent une origine génétique.

2) Tumeur extrapancréatique non endocrine.

Une dernière association très exceptionnelle est celle d'un adénome langerhansien avec une tumeur extrapancréatique qui, à elle seule, peut être responsable d'accidents hypoglycémiques en secrétant probablement une substance insuline - like.

COSKEY et TRANKADA en 1964 rapportent une observation où coexistaient une tumeur mésenchymateuse médiastinale et une hypoglycémie par adénome pancréatique.

En 1966 LEGER et Coll. ont également publié un cas d'adénome langerhansien supposé réactionnel à l'hypoglycémie déclenchée par une tumeur mésenchymateuse associée.

Et en 1969 ASSAN et Coll. rapportent l'existence contemporaine d'une tumeur maligne rénale et d'un adénome langerhansien responsable d'une hypoglycémie.

La coexistence de ces deux étiologies pose des problèmes diagnostiques complexes, la responsabilité de l'hypoglycémie pouvant incomber à l'une ou l'autre des tumeurs.

Il est bien difficile de préciser le rôle respectif et les relations des deux foyers tumoraux ; quoiqu'il en soit la découverte d'une tumeur mésenchymateuse avec manifestations hypoglycémiques impose une exploration méthodique du pancréas.

CONCLUSIONS

Les données de la clinique, la biologie la radiologie sont autant d'éléments susceptibles de contribuer à la reconnaissance d'une affection tumorale pancréatique insulino-secrétante. Nous avons tenté d'apprécier leur valeur respective à partir de l'analyse de six observations d'adénomes langerhansiens.

Le tableau clinique, nous l'avons aussi constaté chez nos malades, est souvent à lui seul un argument de poids en faveur d'une hypoglycémie sévère quand le rôle déclenchant du jeûne a été reconnu.

Confirmation de l'hypoglycémie organique, mise en évidence d'un hyperinsulinisme et identification radiologique sont les différentes étapes proposées pour aboutir au diagnostic positif de tumeur langerhansienne. Cette démarche diagnostique est séduisante par sa logique et sa simplicité malheureusement le manque d'uniformité des résultats ne permet pas toujours aux seules investigations même modernes de résoudre le problème étiologique.

Des explorations complémentaires réalisées chez des malades présentant des manifestations cliniques évocatrices d'hypoglycémie organique résultent deux éventualités :

- d'une part une situation sans ambiguïté où les dosages les plus simples de la glycémie et de l'insulinémie à jeun sont caractéristiques et suffisent pour affirmer un hyperinsulinisme ; un bilan plus approfondi n'est alors pas indispensable, il ne ferait que confirmer l'étiologie tumorale pancréatique. L'artériographie, si elle visualise la tumeur a le grand intérêt de préciser la localisation avant l'intervention, en revanche des clichés normaux n'ont aucune valeur devant des données cliniques et biologiques évocatrices.

- d'autre part une situation moins typique où les dosages d'insulinémie à jeun et après stimulation n'apportent pas d'éléments formels en faveur d'une étiologie pancréatique. Le dosage de la glycémie à jeun ou après régime de CONN confronté avec les données de la clinique prend alors toute sa valeur. L'exploration radiologique peut apporter

un argument supplémentaire mais, même dans ces cas, des résultats négatifs ne sont pas contradictoires avec le diagnostic d'adénome langerhansien.

En définitive les investigations modernes n'ont pas supplanté des examens aussi simples que le dosage de la glycémie. L'existence de la triade énnoncée par WHIPPLE en 1935 reste fondamentale et autorise à poser une indication opératoire avec une très forte présomption d'adénome langerhansien.

Le traitement est, en effet, avant tout chirurgical. Ce sont les constatations de l'exploration qui vont guider la conduite opératoire. Les adénomes multiples n'étant pas rares, la découverte d'une tumeur ne dispense pas d'un examen minutieux de la totalité du pancréas.

Lorsque la cure chirurgicale ne peut être envisagée, le recours à une thérapeutique médicale (Diazoxide en particulier) permet de maintenir en vie avec un confort indiscutable un certain nombre de malades.

Les aspects histologiques notés chez trois de nos malades rendent compte des réserves susceptibles d'être émises quant au pronostic de ces tumeurs; les critères habituels de malignité ne pouvant être formellement retenus, c'est la constatation de métastases qui permettra d'affirmer la malignité.

Le President de la These

Monsieur le Professeur: PUTELAT

VU et permis d imprimer
Dijon, le 19 mars 1975

Le DOYEN

Monsieur BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

ALBEAUX-FERNET M., BELLOT L., CANET L., DERIBREUX J., GELINET M.
Les tumeurs pancréatiques insulino-secrétantes.
Année Endocrinol, 1971, 23, 147 - 171.

ALFIDI R. J., BHYUN D. S., CRILLE G., HAWK W.
Artériography and hypoglycemia.
Surg. Gynecol. Obstet. 1971, 133, 447 - 452.

ARNOLD R., CREUTZFELDT C., DEUTICKE V., FRERICHS H., TRACK N. S., CREUTZFELDT W.
Immunohistological ultrastructural and biochemical investigations of human insulinomas (abstract).
Diabetologia, 1971, 7, 468.

ARNOLD R., DEUTICKE V., FRERICHS H., CREUTZFELDT W.
Immunohistologic investigations of human insulinomas
Diabetologia, 1972, 8, 250 - 259.

ARNOULD Y., ROCMANS P.
L'adénome langerhansien insulino-secrétant.
Acta. Clin. Belg. 1969, 24, 356 - 364.

ASSAN R., TCHOBROUTSKY G., SELMI A., DEROT M.
Les hypoglycémies organiques spontanées par tumeur pancréatique (exploration fonctionnelle des hyperinsulinismes organiques)
Rev. Prat. (Paris) 1972, 22, 3375 - 3390.

ASSAN R., RATHERY M.
Diagnostic des hypoglycémies organiques de l'adulte.
Rev. Prat. (Paris) 1969, 19, 1391 - 1402.

ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., BARBANEL C., VAYSSE J., FAYE C., AUBERT P., TOURNEUR R.
Hypoglycémie organique avec association d'une tumeur maligne rénale et d'un adénome langerhansien. Rôle déterminant des dosages d'insulinémie pour le diagnostic étiologique et la conduite chirurgicale.
Press. Med., 1969, 77, 1039 - 1041.

AvRUSKIN T.W., CORAN A.G., CRIGLER J.F.
Insulin and growth hormone régulation in organic hyperinsulinism.
Surg.Gynecol. Obstet., I97I, I33, I - I0.

BARBIER J., GASQUET C., MORIN M.
Place de l'artériographie sélective dans les tumeurs langerhansiennes. A propos de deux cas.
Sem.Hop.Paris, I969, 45, 2567 - 2568.

BARBIER J., LEFEVRE J.P., GABELIN J.
Encéphalopathies et neuropathies périphériques des hypoglycémies spontanées et organiques.
Bordeaux Med. , I968, I, 5I - 60.

BARBIER J. , SUDRE Y., GIL R., LEFEVRE J.P., GASQUET C., PAYEN J., BEAUGENDRE F., MORIN M.
Encéphalopathies hypoglycémiques par tumeur pancréatique à propos de deux cas.
Ouest Med. Fr. I970, 23, 1549 - I565.

BELL W.E., SAMAAN N.A., LONGNECKER D.S.
Hypoglycemia due to organic hyperinsulinism in infancy.
Arch.Neurol., I970, 23, 330 - 339.

BERTOYE A., BOURRAT C., BOLOT J.F., ROBERT D.
Neuropathie amyotrophique quadridistale par hyperinsulinisme : amélioration après exérèse d'un adénome pancréatique langerhansien.
Rev. Neurol. (Paris), I972, 126, 220 - 225.

BISMUTH H., LE BRAS J.
Le dosage per opératoire de la glycémie dans la chirurgie des adénomes langerhansiens hypoglycémiants.
Chirurgie, I972, 38, I94 - I98.

BIZOLLON C.A., GARROUX J.
Etude longitudinale dynamique de l'insuline plasmatique dans l'adénome langerhansien.
Journ. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I969, I0, 319 - 336.

BLACKARD W.G., GARCIA A.R., BROWN C.L.

Effect of streptotocin on qualitative aspects of plasma insulin in a patient with a malignant islet cell tumor.
J. Clin. Endocrinol. Metab. I970, 31, 2I5 - 2I9.

BOIJSEN E., SAMUELSSON L.

Angiographic diagnosis of tumors arising from Pancréatic islets.
Acta. Radiol. [Diagn] (Stockh) I970, I0, I6I -I76.

BONFILS S. , BADER J.P., ZEITOUN P.

Le diagnostic biologique des tumeurs pancréatiques (épithéliomas exocrines, insulinomes, syndrome de Zollinger-Ellison).
Rev. Prat. (Paris), I966, I6, 2I04 - 2II6.

BORIES- AZEAU A., PUJOL H., MIROUZE J.

La place de la pancréatectomie gauche dans le traitement des accidents hypoglycémiques par adénomes langerhansiens.
Press. Med. , I963, 7I, 236I - 2363.

BOUDIN G., LABET R., MIKOL J.

Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées.
Journ. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I965, 6, 99 -I04.

BOUDIN G., LAURAS A., LABER R.

Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées.
Press. Med. I960, 68, 321 - 324.

BOURGEON R., GHNASSIA J.P., AUDOLY P., NAVARRO B., KERMAREC J.

Adénomes langerhansiens et artériographie.
J. Chir. (Paris) I972, I03, 509 - 5I4.

BOYET F.

Les hypoglycémies pancréatiques.
Rev. Med. I973, I4, 837 - 840.

CHOWDHURY F., BLEICHER S.J.

Studies of tumor hypoglycemia.
Metabolism, I973, 22, 663 - 674.

COHEN.

Le traitement des hypoglycémies sévères par le Diazoxide.
Thèse Bordeaux, I973, I35.

COUDRIER J., VERWAERDE J.C, GODART F., GODART E., BRICARD H., VALLA A., DAVERNE A., ROUSSELOT P., IZARD, BOREL B., MOUCHEL.

A propos d'un adénome langerhansien.
J. Med. Caen, I97I, 6, I55 - I62.

COULONJOU R., GRIFFE J., GOAS J.Y., LEROY J.P.

Adénomes langerhansiens hypoglycémiants à expression neuro-psychiatriques chez un frère et une soeur.
Rev. Neurol. (Paris), I97I, I24, I77 - I90.

CREUTZFELDT W, ARNOLD R., CREUTZFELDT C., DEUTICKE V., FRERICHS H., TRACK N.S.

Biocemical and morphological investigations of 30 human insulinomas.
Diabetologia, I973, 9, 217 - 23I.

DEROT M., RAUTUREAU J., RATHERY M.

Adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Etude clinique et biologique à propos de 3 cas.
Press. Med. , I965, 73, I63 - I68.

DEROT M., ROSSELIN G., RAUTUREAU J., ASSAN R., RATHERY M., TCHOBOUTSKY G.

Adénome langerhansien, étude clinique et biologique.
Journ. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I965, 6, I05 - I29.

DERRY G., LAURENT J.

Les hypoglycémies. Problèmes cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques.
Rev. Prat. (Paris), I972, 22, 3339 - 3347.

DERRY G., LAURENT J.

Les tumeurs insulaires hypoglycémiantes.
Rev. Prat. (Paris), I969, I9, 29I7 - 2928.

DEUTCH V., ADAR R., JACOB E.T., BANK H., MOZES M.

Angiographic diagnosis and différential diagnosis of islet-cell tumors.
Am.J.Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.,I973, II9/I, 121 - 132.

EPSTEIN H.Y., ABRAMS R.M., BERANBAUM E.R., LOCALIO S.A.

Angiographic localization of insulinomas : high reported succes rate and two additional cases.
Ann. Surg., I969, I69, 349 - 354.

FILIPI C.J., HIGGINS G.A.

Diagnosis and management of insulinomas.
Am.J.Surg., I973, 125, 231 - 239.

FLOQUET J., LAURENT J., FLORENTIN P., RAUBER G., GRIGNON G., FLOQUET A.

Les tumeurs du pancréas endocine. Considérations morphologiques et histogénétiques.
Press. Med., I969, 77, 87 - 90.

GARCHER C.

A propos d'un cas d'adénome langerhansien associé à une hyperthyroïdie.
Thèse Lyon, I965, I58.

de GENNES J.L., MERCADIER M., BERCOVICI J.P., ROSSELIN G., TRUFFERT J., DECOURT J.

Controle thérapeutique prolongé par le Diazoxide d'une hypoglycémie organique par adénocarcinome langerhansien avec métastases hépatiques.
Ann. Endocrinol. (Paris) I970, 31, 637 - 657.

GRAY R.K., ROSCH J., GROLLMAN J.H.
Artériography in the diagnosis of islet-cell tumors.
Radiology, I970, 97, 39 - 44.

GRUNT J.A., PALLOTTA J.A., SOELDNER J.S.
Blood sugar, serum insulin and free fatty acid interrelationships during intravenous tolbutamide testing in normal young adults and in patients with insulinoma.
Diabetes, I970, I9, I22 - I26.

GUERIS J., GUERIN B., SEGRESTAA J.M., CORNU P., DENTAN M.
Tumeurs hypoglycémiantes. (Etude radio immunologique).
Sem. Hop. Paris, I97I, 47, 808 - 8I7.

GUINET P., POUSSET G., BIZOLLON C., MAILLET P., FAGUER P., PATRICOT L., LEUNG T.K.
Un cas d'adénome langerhansien chez une diabètique traitée par sulfamides hypoglycémiants.
Journ.Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I973, I4, 235 - 253.

GUTMAN R., LAZARUS N.R., PENHOS J., RECANT L., FAJANS S.S.
Circulating proinsulin-like material in patients with functioning insulinomas.
New. Engl. J . Med. , I97I, 284, I003 - I008.

HAZARD J., MODAI J., MARTIN E., THIERY J.P., KLOTZ A., LONDON G.
Adénomes langerhansiens à symptomatologie psychiatrique. Mise en évidence au M.E. de grains insulinogènes.
Press. Med. , I970, 78, I669 - I673.

HEPP J., KLOTZ H.P.
Adénome langerhansien hypoglycémiant. Moyens actuels d'investigations à propos d'un cas.
Sem. Hop. Paris., I966, 29, I808 - I821.

HICKS B.E., BROOKS J.R.,
Total pancreatectomy for ductal carcinoma.
Surg. Gynecol. Obstet. I97I, I33, I6 -20.

HUGUET C.

Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants, leur diagnostic et leur traitement chirurgical. A propos de 17 observations.
Thèse Paris, 1966, 426.

KAVLIE M., WHITE T.I.

Pancréatic islet beta cell tumors and hyperplasia : Experience in 14 seattle hospitals.
Ann. Surg., 1972, 175, 326 -335.

KITABCHI A.E., DUCKWORTH W.C., BRUSCH J.S., HEINEMANN M.

Direct measurement of proinsulin in human plasma by the use of an insulin-degrading enzyme.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 1792 - 1799.

KNOPP R.H., SHEININ J.C., FREINKEL N.

Diphenylhydantoïn and an Insulin Screting Islet Adénoma.
Arch. Intern. Med., 1972, 130, 904 - 908.

KOROBKIN M.T., PALUBINSKAS A.J., GLICKMAN M.G.

Pitfalls in artériography of islet-cell tumors of the pancréas.
Radiology, 1971, 100, 319 - 328.

KOUTRAS P., WHITE R.R.

Insulin secreting tumors of the pancreas. A diagnotic and thérapeutic challenge.
Surg. Clin. North. Am, 1972, 52, 299 - 314.

LAMOTTE M., CAULIN C., GUERIS J., PREUDHOMME J.L., SEGRESTAA J.M., DENTAN M., ROUJEAU J., AMOUROUX J., GALIAN A.

Insulinome à stroma amyloïde et adénomatose satellite à cellules non B.
Sem. Hop. Paris., 1971, 47, 797 - 807.

LANDOR J.M., KLACHKO D.M., LIE T.M.
Continuous monitoring of blood glucose during operation for islet cell adenomas.
Ann. Surg. I970, I7I, 394 - 399.

LAURENT J.
L'hypoglycémie tumorale. Aspects cliniques et biologiques.
Thèse Nancy, I967, 68.

LAURENT J., CHERRIER P., GUISARD D., DEBRY G.
L'hyperglycémie provoquée, méthode de diagnostic des hypoglycémies par tumeur insulaire.
Vie Med., I968, 49, 771 -779.

LAURENT J., FLOQUET J., DEBRY G.
Epidémiologie des tumeurs insulaires hypoglycémiantes.
Etude de 850 cas publiés.
Vie Med., I968, 49, 739 - 746.

LAZARUS N.R., TANESE T., GUTMAN R., RECANT L.
Synthésis and release of proinsulin and insulin by human insulinoma tissue.
J.Clin.Endocrino.Metab., I970, 30, 273 - 281.

LEGER L., ABELANET R., PATEL J.C., BOUTEILLE M., LEMAIGRE G.
Tumeur mésenchymateuse, adénome langerhansien et accidents hypoglycémiques.
Press. Med., I966, 74, 213 - 216.

LEGER L., LEMAIGRE G.
A propos d'une série de 20 adénomes langerhansiens (hyposecrétants).
Bull.Acad. Natl. Med. (Paris). , I968, 132, 79 - 86.

LEGER L., LEMAIGRE G., MOULLE P.

Chirurgie des hypoglycémies pancréatiques : I4 tumeurs langerhansiennes, I8 pancréatectomie de réduction.
Mem. Acad. Chir. (Paris), I965, 91, 687 - 696.

LEGER L., MAGDELAINE M., LEMAIGRE G., MOULLE P.

Conduite à tenir quand, à l'intervention, le chirurgien ne trouve pas l'adénome langerhansien.
Journ. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I965, 6,141 - I50.

LELASSEUX

Contribution à l'étude des adénomes langerhansiens. A propos de trois observations.
Thèse Paris, I970, 790.

LEUNG T.K., MALLURET J., PLAUCHU M.

Etude ultrastructurale d'un adénome langerhansien, mis en évidence au microscope électronique de grains insulinogènes.
Lyon Med. , I972, 227, 825 - 829.

LINDALL A.W., WONG E.T., SORENSON R.L., STEFFES M.W.

Proinsulin and insulin content of subcellular fractions from an islet adenoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab., I972, 34, 718 - 729.

LINHART N., STRAUCH G., MOULLE P. , LEGER L.

Le rapport insulinémie / glycémie. Son intérêt diagnostique dans les tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes.
Press. Med., I974, 3, 1283 - 1286.

LINQUETTE M., FOSSATI P., FOURLINNIE J.C., RACADOT A., MAY J.P., CAPPOEN J.P.

Appréciation de l'insulino-secretion chez deux malades affectés d'une hypoglycémie organique par hyperinsulinisme au cours d'un traitement par le Diazoxide.
Diabète, I972, 20, 87 - 95.

LOUBATIERES A., MARIANI M.M., ALRIC R., DE MALBOSC M., RIBES G., CHAPAL J.

Pharmacodynamie et applications thérapeutiques d'un sulfamide hyperglycémiant : le Diazoxide.
Rev. Med. 1967, 8, 879 - 886.

LOUBATIERES A., MARIANI MM., RIBES G.

Bases experimentales pharmacodynamiques et cliniques du traitement de l'hypoglycémie par le Diazoxide.
Press. Med. , 1967, 75, 725 - 729.

LOYAU G., KOPP J., SAUVALLE A., PORIN F.

Traitement continu par le Diazoxide d'une hypoglycémie par hyperinsulinisme.
Sem. Hop.Paris. , 1970, 46, 1907 - 1910.

Mc GARITY W.C., MILES A.E., HOFMAN J.C.

Angiographic diagnosis and localization of endocrine tumors.
Ann. Surg. , 1971, 173, 583 - 592.

MELANI F., RYAN W.G., RUBENSTEIN A.H., STEINER D.I.

Proinsulin secretion by a pancreatic beta cell adenoma : Proinsulin and C - peptide secretion.
N. Engl. J. Med. 1970, 283, 713-719.

MENGOLI L., Le QUESNE L.P.

Blind pancreatic resection for suspected insulinoma.
Brit. J. Surg. 1967, 54, 749.

MIGNON F.

Les tumeurs insulaires du pancreas.
Concours Med., 1970, 92, 4043 - 4053.

MIROUZE J., MARY P.

Pathologie musculaire et hyperinsulinemie.
Ann. Endocrinol. (Paris)., 1971, 32, 124 - 131.

MOREAUX J., CHIMENES M., HERNANDEZ G., MARTIN E., GRUNFELD J.P., THIERRY J.P., GANTER P.

Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants à propos de leur diagnostic artériographique et de leur traitement chirurgical. Press.Med. , I969, 77, 83 - 85.

MOULLE P.

Dosage continu de la glycémie au cours de la chirurgie de l'adénome langerhansien.
Nouv. Press. Med. , I972, 1, IIOI - II02.

MUSSINI-MONTPELLIER J., LENNE Y., LE BODIC M.F., NOMBALLAIS M.F .

A propos de 14 observations de tumeurs endocrines du pancréas. Etude anatomo-clinique.
Arch.Medicales de l'Ouest , I970, 2, 29I - 306.

NAUDIN G.

Les troubles psychiques au cours des pancréatopathies.
Concours Med., I969, 9I, 5557 - 5568.

OLIVIER C., HELENON, EPFELBAUM, TOUMIEUX, FAVRE, RETTORI, BAUR O.

Adénome langerhansien hypoglycémiant. L'image artériographique .
Press.Med. , I966, 74, 2313 - 2316.

PASSA P.

Le syndrome hypoglycémique.
Rev. Med. , I973, I4, 831 - 834.

PATEL J.

Ce que je sais par experience des adénomes langerhansiens.
Lyon Chir. , I968, 64, 323 - 340.

PATEL J., CORMIER J.M.

Problèmes que posent au chirurgien les adénomes langerhansiens.
Journ. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I965, 6, 99 - I03.

PATEL J., WAJCNER G., CORMIER J.M.
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Données chirurgicales et anatomo-pathologiques.
Press. Med., I965, 73, 223 - 228.

PI - SUNYER F.X, VAN ITALLIE T.B., ZINTEL H.A.
Insulin stimulatory tests in a patient with islet-cell adenoma.
Am.J.Surg., I969, II8, 95 - 99.

PLAUCHU M., MALLURET J., GLEIZE J., HALLACQ A., BIZOLLON C.A.
Etude au long cours des secretions insuliniques dans trois observations d'adénome langerhansien.
J. Med. Lyon, I972, 2, 5 - 28.

PY J.L., GLEIZE J. , BUSSY L., PLAUCHU M.
Etude anatomoclinique des adénomes langerhansiens.
J. Med. Lyon, I973, 54, 213 - 344.

PY J.L. GLEIZE J., BUSSY L., PLAUCHU M.
Diagnostic et traitement des adénomes langerhansiens.
C. Med. Lyon, I973, 49, 4159 - 4176.

ROBINS J.M., BOOKSTEIN J.J., OBERMAN H.A., FAJANS S.S.
Selective angiography in localizing islet-cell tumors of the pancreas.
Radiology, I973, I06, 525 - 528.

SARIC R., MOREAU F., SEGUIN G., COHEN E., MERLET M., LORIN J.C.
Le traitement prolongé des hypoglycémies sévères par le Diazoxide.
Sem.Hop.Paris, I974, 50, I497 - I503.

SCHNELLE N., MOLNAR G.D., FERRIS D.O., ROSEVEAR J.W., MOFFITT E.A.
Circulating glucose and insulin in surgery for insulinomas.
J.A.M.A., I971, 217, I072 - I078.

SHERMAN B.M., GORDON P. , ROTH J., FREYCHET P.
Circulating insulin : the proinsulin-like properties of "big" insulin in patients whithout islet-cell tumors.
J. Clin. Invest., I971, 50, 849 - 858.

SHERMAN B.M., PEK S., FAJANS S.S., FLOYD J.C, CONN J.W.
Plasma pro insulin in patients with functioning pancreatic islet-cell tumors.
J. Clin. Endocrinol. Metab., I972, 35, 271 - 280.

STEFANINI P.
Tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes. Tactique chirurgicale et résultats.
Chirurgie, I973, 99, 530 - 539.

STRAUCH G., CESSELIN F., LINHART N.
Hypoglycémies de jeûne et hypoglycémies post prandiales.
Nouv.Press. Med., I974, 3, 1279 - 1282.

THERVET F. , PATRI B., CRUZ A., DAVID H., BERNARD S., RAIBERT P.
Adénome langerhansien et épreuve du Diazoxide intra- veineux.
Année Endocrinol. (Paris), I969, 30, 579 - 588.

THIERRY J.P., BADER J.P.
Ultrastructure des ilots de Langerhans du pancreas humain normal et pathologique.
Ann. Endocrinol. (Paris), I966, 27, 625 - 647.

TUGAYE A., BOUVIER J.B., RENDU C. CORMIER J.M., DEUIL R.
Adénome langerhansien. Choix des explorations nécessaires et suffisantes pour le diagnostic et le traitement.
Ann. Med. Interne (Paris), I97I, 122, I09I.-I095.

TUGAYE A., DEUIL R.
Hypoglycémies fonctionnelles et tumorales de l'adulte.
Concours Med. , I970, 92, 3123 - 3133.

VACHON A. , GUILLEMIN G., NOTTER A., GAUTHIER J., TETE R.
Adénome langerhansien et grossesse. A propos de deux observations.
Lyon Med. I968, 220, 375 - 397.

VACHON A., NOEL G., GAUTHIER J., TETE R., BERTHOU J.D.
Médications nouvelles de l'hypoglycémie organique.
Lyon Med., I968, 220, 399 - 409.

VAGUE J., CODACCIONI J.L, BERNARD P.M., SIMONIN R., LIEUTAUD R., HARTER M.
Deux cas de nésidioblastomes du pancreas : étude clinique, biologique et anatomique.
Marseille Med., I965, I02, 45 - 50.

VAGUE J., DEPIEDS R., SIMONIN R., VAGUE Ph., BOEUF G., GRISOLI J., PAYAN H., MARCHISIO J.
L'insuline du sang et de la tumeur dans les nésidioblastomes (à propos d'un cas personnel).
Marseille Med., I965, I02, 293 - 305.

VOVOR V.H., CABANNE F.
Carcinome langerhansien et grossesse.
Press. Med., I962, 70, 282.

WAJCNER G.
A propos de trois cas d'adénomes langerhansiens.
Journ. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, I965, I3I-I33.

WARTER A., GILLET B., WERYHA A., HAGBE P., SIMLER M.
Hypoglycémie due à un insulinome compliqué de métastases hépatiques. Excellents résultats après 20 mois de traitement par le Diazoxide.
Ann. Med. Interne (Paris), I970, I2I, 927 - 934.

WILLIAMS C.J., BRYSON G.H., HUME D.M.
Islet-cell tumors and hypoglycemia.
Ann.Surg., I969, I69, 757 - 773.

WOLF G., GAUTRON H., RICKENBACH R., LUCAS M.
Hypoglycémies par tumeurs langerhansiennes.
J.Radiol. Electrol. Med. Nucl., I973, 54, 346.

WOLFE W.G., MULLEN D.C., SILVER D.
Insulinoma of the pancreas. Use of the tolbutamide test, artériography and selenium scan in modern diagnosis.
Arch. Surg. , I972, I04, 56 - 59.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... page I0

PLAN ..... page II

OBSERVATIONS ..... page I2

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE .... page 6I

Aspects neuro-psychiatriques ..... page 63

Signes mineurs ..... page 73

Circonstances de survenue ..... page 74

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES ..... page 76

Mise en évidence de l'hypoglycémie organique ... page 78

Mise en évidence de l'hyperinsulinisme ..... page 89

Exploration radiologique ..... page I0I

CONDUITE THERAPEUTIQUE ..... page I08

Traitement chirurgical ..... page I09

Traitement médical ..... page II7

ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ..... page I25

I. Aspects macroscopiques. ..... page I26

II. Aspects histologiques ..... page I27

Critères de malignité ..... page I28

III. Activité secretoire ..... page I29

IV. Associations tumorales ..... page I32

CONCLUSIONS ..... page I34

BIBLIOGRAPHIE ..... page I36